



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Estrategias para mejorar la calidad de la limpieza intestinal previas a una colonoscopia

MIGUEL ÁNGEL PANTALEÓN SÁNCHEZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

Director: Dr. Marco Antonio Álvarez González
Tutor: Dr. Juan Pedro-Botet Montoya

Barcelona, 2020

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a Marco Antonio Álvarez González por haberme iniciado en el mundo de la investigación científica. No solo me ofreció la posibilidad de elaborar la presente tesis, sino también me invitó a participar en diversos estudios en los que colaboramos conjuntamente y de los que me llevo una gran formación y un mejor recuerdo, con mención especial al estudio MORA. Sin duda la persona que más ha espolado mi vertiente investigadora, Marco es, por méritos propios, mi cicerón científico. Por supuesto, agradezco su vez a Pedro Botet haberme acompañado como tutor durante mi camino como doctorando. Al hablar de tutor, ciertamente la primera persona que me viene a la cabeza es la de Agustín Seoane, mi mentor durante toda la residencia como gastroenterólogo. Fue él quien me puso el primer endoscopio entre mis manos, y quien me acompañó en mis iniciáticas andanzas colónicas. Nunca imaginé que alcanzar mis primeros apéndices cecales me generaría tanta alegría como la experimentada junto a Agustín.

Del mismo modo, me gustaría expresar mi agradecimiento a aquellas personas que han confiado profesionalmente en mí, y que por consiguiente me han brindado una oportunidad laboral. Estoy hablando de mis cuatro jefes: Felipe Bory, Xavier Bessa, Luis Barranco y Ghassan Mereish. Gracias por entregarme vuestra confianza, por permitirme crecer y desarrollarme como médico, por ofrecerme la posibilidad de nadar entre aguas del “Mar Barcelonés” y el “Océano Igualadino”, y, sobre todo, por escucharme como profesional y al mismo tiempo comprenderme como persona. También me gustaría acordarme de todos y cada uno de los adjuntos que me han acompañado durante mi formación como digestólogo en el Hospital del Mar. Cada uno de vosotros me habéis regalado tres cosas de un valor incalculable para mí: vuestro tiempo, vuestra sabiduría y vuestra pasión. Estoy hablando de Cristina Álvarez, Marc Puigvehí, Tere Broquetas, Juan Naves, Montse García, Josep María Dedeu, Montse Andreu, Jose A. Carrión, Faust Riu, Lucas Ilzarbe, Lucía Márquez y Nuria Cañete. Mención especial a Susana Coll, arrolladora médico todoterreno con unos valores únicos que dejan huella perenne en cada residente que se cruza en su camino. Y por supuesto, mis queridos compañeros de residencia, piedra

angular de mi experiencia en el Hospital del Mar. La lista la encabeza mi apreciada Co-R, Agnes Raga, seguida de un batallón de excelentes personas como son: Laura C., Silvia, Laura M., Agnes, Fer, Marc, María, Lidia y Carlos. Una categoría aparte la conforman mis queridas maestras e inestimables amigas, Ana García y Diana Zaffalón. Nunca olvidaré vuestro apoyo nosocomial durante mi etapa como residente ni vuestra sincera amistad extrahospitalaria. Sin vosotras Digestivo no hubiera sido lo mismo.

Acordarme de todas mis “Secres”, siempre dispuestas a ayudar, abanderadas por Mar, Amparo y Sandra. Gracias a la habilidad de Mar “fabricando” huecos libres en la apretada agenda endoscópica, he logrado esquivar la ira de innumerables adjuntos en demasiadas ocasiones; Sin Amparo y Sandra, buena parte de los pacientes nunca hubieran llegado al consultorio correcto. Por supuesto, a todo el personal de enfermería y auxiliares, tanto de planta como de consultas externas y exploraciones complementarias. He aprendido mucho de todos vosotros, hacéis un trabajo encomiable y en ocasiones no suficientemente reconocido. Mi más sentido agradecimiento por compartir conmigo esa primera línea tan exigente de abordaje de los pacientes. Aprovecho para agradecer especialmente a todo el personal de la Unidad de Endoscopia del Hospital del Mar, con quienes he vivido momentos realmente inolvidables. He reído sin límite, me he desesperado apretando barrigas imposibles, pero sobre todo he forjado amistad con grandes trabajadores y bellas personas. Mónica, Antonia, Jordi, Mireia, Rocío, Miriam, Xenia, Carmeta, Gemma, Juan, Mateo, Pilar Neus, Bouchra, Eli, Ana, Sandra, Eva E., Eva, Raquel, Ivonne y Paqui, cada uno de vosotros y de vosotras sois geniales, gracias por hacerme sentir como en casa. Mención especial para Inés Ibáñez, Rocío Pérez y Gemma Casals quienes, además de lo anterior, han participado activamente en la investigación científica de la presente tesis. No quisiera olvidarme de mi querido frente igualadino, donde conocí a personas fabulosas como son Gemma I., Jenny, Gemma B., Lurdes, Alicia, Silvia, Ana, Ana A., Conce y Montse. Con ellas compartí experiencias realmente enriquecedoras tanto en el terreno profesional como en el ámbito personal. También acordarme de Juana Antonia Flores-Le Roux y Jaume Amorós por su valiosa aportación a los respectivos estudios que comprenden la presente tesis. Agradecer también a todos los centro participantes que han contribuido en la

elaboración de los artículos científicos, así como a nuestros pacientes que han aceptado participar para que juntos podamos seguir construyendo conocimiento.

Para finalizar, a mis padres, por sus valores y la educación recibida. Sé que están profundamente orgullosos de mi trabajo. A mis hermanos, quienes comparten mi alegría. A Rosa, por ayudarme a ordenar las ideas. A mi prometida, Tatiana Vaz, que ha estado a mi lado, escuchando, aconsejando, traduciendo, maquetando, y, en definitiva, acompañándome en cada etapa de esta tesis con suma paciencia e infinito amor. Eternamente gracias.

LISTADO DE ABREVIACIONES

ASGE = American Society of Gastrointestinal Endoscopy

ASA = American Society of Anesthesiologists

BBPS = Boston Bowel Preparation Scale

CCR = Cancer Colorrectal

DBF = Dieta Baja en Fibra

DBR = Dieta Baja en Residuos

DRA = Diferencia de Riesgo Absoluto

DLC = Dieta de Líquidos Claros

ECA = Ensayo Clínico Aleatorizado

ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy

GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

IC = Intervalo de confianza

ITT = Intención de tratamiento

PP = Por protocolo

MSTF = Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer

NNT = Número de pacientes Necesarios a Tratar

OMS = Organización Mundial de la Salud

OR = Odds Ratio

PEG = Polietilenglicol

RR = Riesgo relativo

SMS = Short Message Service

TDA = Tasa de Detección de Adenomas

TDP = Tasas de Detección de Pólipos

UEG = United European Gastroenterology

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABSTRACT	10
RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Endoscopia digestiva baja	13
1.2 Cáncer: epidemiología y prevención.....	13
1.3 Criterios de calidad en la endoscopia digestiva baja	16
1.4 Limpieza intestinal	17
1.4.1 Consecuencias de una limpieza intestinal inadecuada	21
1.4.2 Factores que influyen en la limpieza intestinal	23
1.4.2.1 Factores no modificables	23
1.4.2.2 Factores modificables	24
1.4.2.2.1 Tipo de laxante	24
1.4.2.2.2 Dosificación del laxante	25
1.4.2.2.3 Dieta	25
1.4.2.2.4 Educación sanitaria al paciente	26
1.4.3 Pacientes con preparación intestinal inadecuada	30
2. JUSTIFICACIÓN	32
3. HIPÓTESIS.....	34
4. OBJETIVOS	35
4.1 Objetivo principal	35
4.2 Objetivos secundarios	35

5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
5.1 Primer estudio: “Randomized Clinical Trial: A Normocaloric Low-Fiber Diet the Day Before Colonoscopy Is the Most Effective Approach to Bowel Preparation in Colorectal Cancer Screening Colonoscopy.”	37
5.2 Segundo estudio: “Educational nurse-led telephone intervention shortly before colonoscopy as a salvage strategy after previous bowel preparation failure. A <i>multicenter randomized trial</i> .”	45
6. RESULTADOS.....	55
6.1 Primer estudio	55
6.2 Segundo estudio.....	56
6.3 Resumen global de los resultados.....	58
7. DISCUSIÓN.....	60
7.1 Primer estudio	60
7.2 Segundo estudio.....	66
7.3 Resumen global de la discusión de los resultados obtenidos	73
8. CONCLUSIONES.....	79
9. PERSPECTIVAS DE FUTURO	81
10. BIBLIOGRAFÍA.....	84
11. ANEXOS	98

ABSTRACT

Colonoscopy is the gold standard for the examination of the colon. Its diagnostic capacity relies on the colon being cleaned of waste and thus, allowing correct visualization of the mucosal surface. The bowel preparation protocol consists of a specific diet for a few days, as well as taking a powerful laxative in a precise way. Few medical examinations require preparation as demanding and complex as colon cleansing for colonoscopy. This preparation is laborious, unpleasant, causes liquid diarrhea, and frequently has undesirable effects such as hunger, nausea, or feeling of fullness. For these reasons, getting ready for the procedure is often perceived by patients as an important barrier to its success, and up to a quarter fail to achieve adequate cleanliness. Inadequate bowel preparation can lead to dire consequences such as the cancellation of the colonoscopy or, if finally performed, missed lesions, diagnostic delays, and increased complications and healthcare costs.

This thesis aims to investigate different strategies that increase colonoscopy quality by improving bowel cleansing. Two of the modifiable factors are the type of diet before the colonoscopy and the way to teach patients how to get prepared. The two trials included in this thesis suggest interventions that aim to facilitate adherence to the preparation protocol. The first one presents the benefits of diet liberalization in patients in the early detection program for colorectal cancer. We will see in detail how a more flexible diet not only facilitates adherence to preparation and improves its tolerance, but also how it increases the effectiveness of bowel cleansing. The second study tends to improve adherence to the preparation protocol instructions in patients who have previously failed it. It evaluates the potential benefit of a telephone intervention by an expert nurse two days before the colonoscopy, and how education is essential to help our patients complete the arduous task of faithfully following the preparation protocol. Both trials investigate different domains but share the need to promote adherence to the instructions for preparing the colon, which is decisive for achieving adequate intestinal cleansing. This thesis, therefore, seeks to break down two of the existing barriers in the cleaning protocol, with the ultimate goal of reaching the highest levels of quality.

RESUMEN

La colonoscopia es la prueba de referencia para el estudio de colon. Su capacidad diagnóstica depende de forma crítica de que el colon esté limpio de residuos y permitir así la visualización de toda la superficie mucosa. El protocolo de preparación consiste en seguir una dieta específica durante unos días y tomar un potente laxante de una forma determinada. Pocas exploraciones médicas requieren una preparación tan exigente y compleja como la limpieza del colon para la colonoscopia. Esta preparación es laboriosa, desagradable, provoca una diarrea líquida y conlleva frecuentemente efectos indeseables como el hambre, las náuseas o la sensación de plenitud. Por estos motivos la preparación para la colonoscopia es percibida frecuentemente por los pacientes como una importante barrera para el éxito de la colonoscopia, y hasta una cuarta parte de ellas no logra alcanzar una limpieza adecuada. Una limpieza intestinal inadecuada provoca nefastas consecuencias como la cancelación de la colonoscopia, o si finalmente se realiza, la presencia de lesiones no detectadas, y en cualquier caso, retrasos diagnósticos, incremento de las complicaciones y de los costes sanitarios.

El objetivo de esta tesis es investigar diferentes estrategias que permitan incrementar la calidad de la colonoscopia, mejorando la limpieza del colon. Dos de los factores modificables relacionados con la calidad de la preparación, y por ende susceptibles de intervención, son el tipo de dieta los días previos a la colonoscopia y la forma de enseñar al paciente como ha de realizar la preparación. Los dos ensayos que comprenden esta tesis proponen intervenciones que persiguen facilitar la adherencia al protocolo de preparación. El primero de ellos se centra en los beneficios de la liberalización de la dieta en los pacientes del programa de detección precoz de cáncer colorrectal. Descubriremos cómo el hecho de flexibilizar la dieta no solo facilita la adherencia al protocolo y mejora la tolerancia de la preparación, sino que además aumenta la eficacia de la limpieza intestinal. El segundo estudio trata de mejorar la adherencia a las instrucciones del protocolo de preparación, en los pacientes que han fracasado en una preparación para la colonoscopia. Evaluaremos el potencial beneficio de una entrevista telefónica por una enfermera experta, dos días antes de la colonoscopia, y quedará reflejado

cómo la educación resulta esencial para ayudar a nuestros pacientes a concluir con éxito la ardua tarea de seguir el protocolo de preparación. Ambos ensayos investigan dominios diferentes, pero comparten la necesidad de promover la adherencia a las instrucciones para preparar el colon, lo cual resulta determinante para alcanzar una adecuada limpieza intestinal. Esta tesis doctoral persigue por tanto derribar dos de las barreras existentes en el protocolo de limpieza, con el fin último de alcanzar las más altas cotas de calidad.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Endoscopia digestiva baja

La endoscopia digestiva baja, comúnmente denominada colonoscopia, se alza como la mejor herramienta disponible para abordar la florida patología que afecta a la totalidad del intestino grueso. La colonoscopia permite evaluar *in situ* la mucosa intestinal, suministrando valiosa información, tanto como estudio basal como para el seguimiento de diversas patologías. Su potencia diagnóstica no solo se limita al aspecto macroscópico, sino también a su vertiente histológica y citológica, gracias a la posibilidad de tomar muestras de tejido mediante la biopsia. Por todo ello, la colonoscopia constituye el patrón oro en cuanto al estudio del colon se refiere. Pese a ello, resulta importante recordar que ninguna herramienta proporciona el 100 % de sensibilidad diagnóstica. De hecho, una revisión sistemática demostró la presencia de lesiones no detectadas mediante la colonoscopia, con una frecuencia del 2 % si se trata de lesiones de 10 mm, 13 % en lesiones de 6-9 mm y 26 % en lesiones de menos de 5 mm. (1) Pero además de la capacidad diagnóstica, la colonoscopia posee un valioso potencial terapéutico, destacando la posibilidad de eliminar algunas lesiones neoplásicas precoces, y sobre todo lesiones preneoplásicas. Varios estudios han confirmado la eficacia de la polipectomía endoscópica para reducir tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer colorrectal. (2,3)

1.2. Cáncer: epidemiología y prevención

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en el mundo, irguiéndose como un problema de salud público global, y revelándose

como un auténtico desafío para las instituciones y agentes de salud. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 9.6 millones de muertes estuvieron relacionadas con tumores en el año 2018. De todos ellos, el cáncer colorrectal (CCR) fue responsable del 9.2 % de los fallecimientos a nivel mundial, siendo únicamente superado por el cáncer de pulmón. Esto supone 1.8 millones de casos nuevos, así como 861 000 muertes en el mundo. (4) En lo que a nuestro país se refiere, en el año 2018, los tumores representaron la segunda causa de muerte en España (26.4 %). Además, la Sociedad Española de Oncología Médica pronostica que en el año 2020, el cáncer colorrectal será el más frecuentemente diagnosticado para ambos sexos en España (44 231 nuevos casos). (5)

La edad es un factor especialmente ligado tanto a la incidencia como a la prevalencia del cáncer. En las próximas décadas nos enfrentaremos a un reto sociosanitario de gran magnitud: el envejecimiento poblacional. Según datos extraídos del informe de la OMS "Perspectivas de la población mundial 2019", entre 2000 y 2050, la proporción de los habitantes del planeta mayores de 60 años se duplicará, pasando del 11 % al 22 %. (6) Así como se augura el aumento progresivo de la incidencia de tumores, felizmente se prevé que la mortalidad atribuida al cáncer experimentará en paralelo un notable descenso en las próximas décadas. Esto será debido en parte gracias a las innovaciones terapéuticas y, por otro lado, consecuencia de la implementación de actividades preventivas como las campañas de diagnóstico precoz.

Centrándonos en el CCR, la prevención mediante el cribado de personas asintomáticas permite el diagnóstico del CCR precoz y la resección de lesiones precursoras reduciendo la mortalidad. En más del 70 % de casos, el CCR se desarrolla a partir de una lesión premaligna llamada pólipo adenomatoso (figura 1). La secuencia adenoma-carcinoma ha sido ampliamente demostrada, y se considera un proceso lento que en la mayoría de ocasiones requiere de un intervalo de tiempo que se sitúa en torno a los 10 años. (7)

FIGURA 1: Secuencia desde una mucosa colónica normal hasta el cáncer colorrectal.

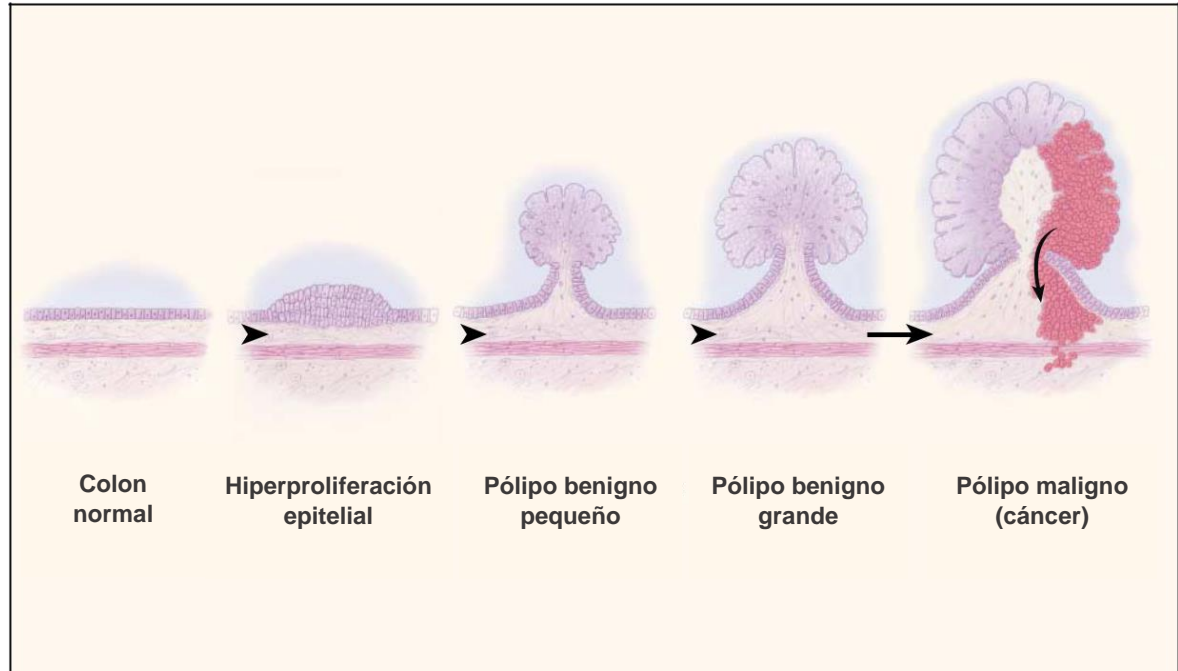


Figura modificada del artículo publicado por Jänne et al. "Chemoprevention of colorectal cancer" (8)

Es por ello que el diagnóstico temprano del CCR incrementa notablemente la eficacia de su tratamiento, ya que cuando somos capaces de detectarlo en sus estadios iniciales, la tasa de curación alcanza el 90 %. (3) Resulta esencial una elevada participación en los programas de cribado poblacional para maximizar la prevención del CCR. La Guía Europea sobre Calidad en el Cribado y Diagnóstico del CCR recomienda unas tasas aceptables y deseables de adherencia a los programas de CCR superior al 45 % y 65 %, respectivamente. (9) España ocupa una situación intermedia (52.2 %, según datos del año 2013). (10) Existen diferentes factores que merman la participación en estos programas a diferentes niveles, ya sean elementos estructurales, relacionados con el proveedor de salud o bien con los propios participantes. (11) Identificar las barreras existentes nos permite establecer intervenciones específicas para derribarlas y promocionar así la adherencia al programa de cribado. Es importante resaltar que la preparación intestinal es una de las principales barreras experimentadas por los pacientes. (12)

Por otro lado, la colonoscopia dentro de un programa de cribado de CCR tiene connotaciones especiales que amerita que se le exijan los más altos estándares de calidad. Al tratarse de una exploración realizada en pacientes asintomáticos y sanos, atesora una cualidad especialmente relevante, su vertiente preventiva. Por este motivo, en la colonoscopia inicial, es fundamental diagnosticar y resear todas las lesiones detectadas, para impedir la progresión neoplásica y plantear el intervalo de seguimiento de la próxima colonoscopia.

1.3. Criterios de calidad en la endoscopia digestiva baja

Al hablar de calidad en la endoscopia digestiva baja, hacemos referencia a un aspecto amplio y heterogéneo que engloba diferentes elementos de una misma cadena. Existe una serie de indicadores tanto de estructura como de proceso o de resultado, que persiguen como fin último aumentar la calidad en las Unidades de Endoscopia Digestiva. En el año 2017, la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) y la Unión Europea de Gastroenterología (UEG) elaboraron una guía de práctica clínica centrada en incrementar la calidad en la colonoscopia. (13) Tal y como se puede apreciar en la figura 2, dicha guía identifica elementos cualitativos susceptibles de mejora en diferentes dominios: antes del procedimiento, durante el procedimiento y después del procedimiento endoscópico. (13,14)

FIGURA 2: Dominios y actuaciones clave para mejorar la calidad de la colonoscopia.

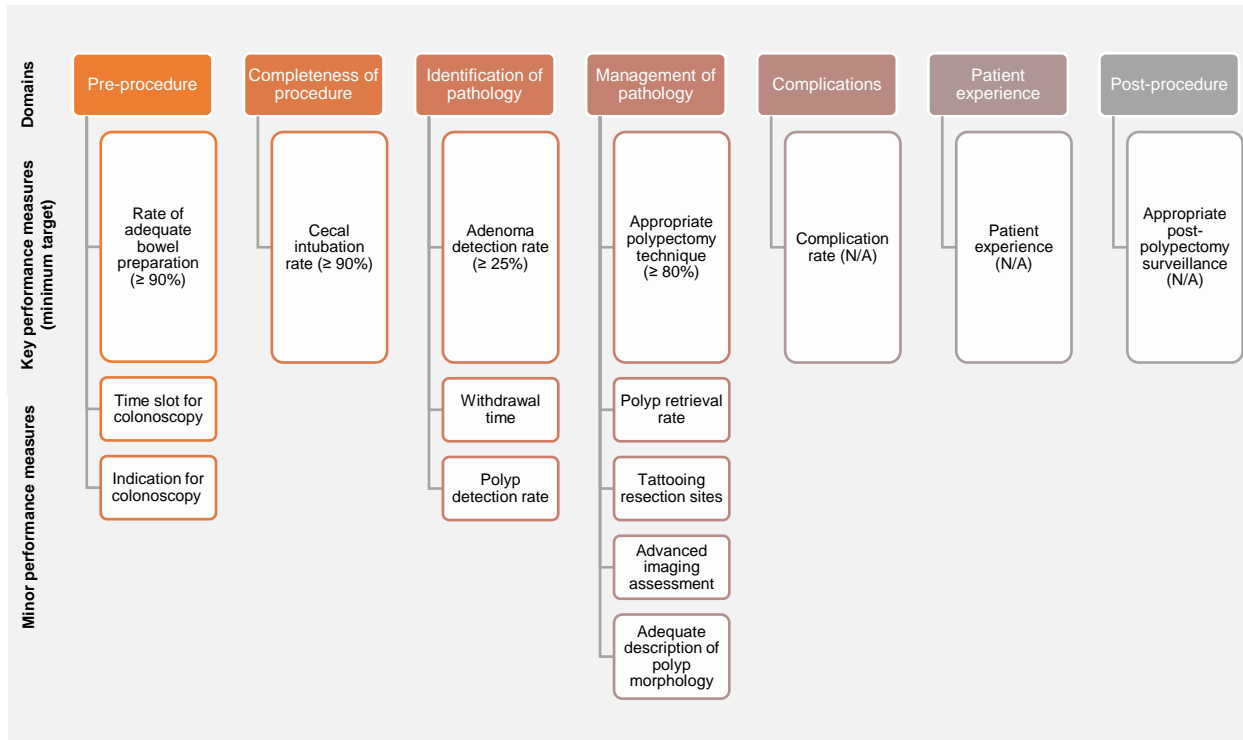


Figura modificada de la guía de práctica clínica “*Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative*”. (13) N/A, not available.

1.4. Limpieza intestinal

En relación con el dominio que acontece previo al procedimiento endoscópico, uno de los campos que invita a ser optimizado en términos de calidad es el de la tasa de colonoscopias con preparación intestinal adecuada. La calidad de la limpieza intestinal se alza como piedra angular, ya que permite valorar con garantía la mucosa colónica y detectar así todo tipo de lesiones. En este sentido, un colon limpio es considerado como prerrequisito en términos de eficacia, siendo crucial alcanzar un adecuado nivel de limpieza durante el procedimiento endoscópico. (15,16) De hecho, dos de los indicadores de calidad más relevantes, como son la

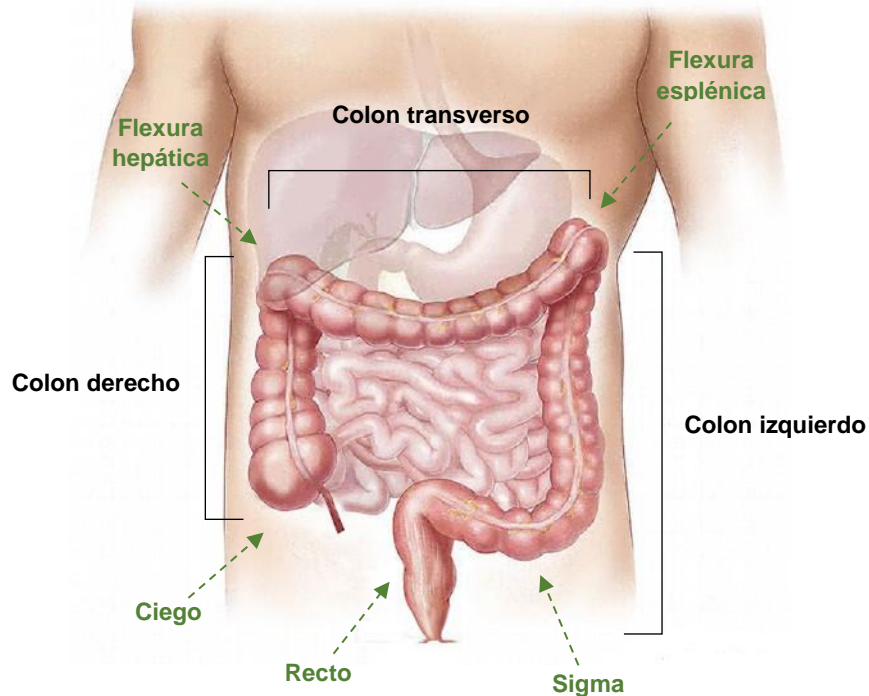
tasa de detección de adenomas (TDA) y la tasa de colonoscopias completas, están íntimamente relacionados con el nivel de limpieza intestinal. (15,17)

Las guías clínicas internacionales han consensuado que una colonoscopia alcanza una preparación intestinal adecuada cuando permite detectar pólipos de más de 5 mm. (18,19) Resulta necesario utilizar escalas que permitan clasificar objetivamente la limpieza intestinal para categorizarla en adecuada frente a inadecuada, ya que esta última impide alcanzar el nivel necesario para detectar lesiones. De todas las escalas existentes para valorar el grado de limpieza intestinal, solo 3 de ellas han demostrado una suficiente validez y confiabilidad interobservador ($\kappa > 0.7$): la Escala de preparación intestinal de Boston (BBPS, por sus siglas en inglés), (20) la Escala de Ottawa (21) y la Escala de Aronchick. (22) De estas 3 escalas, la BBPS es considerada la más validada, y debería ser la elegida en la práctica clínica para establecer el grado de limpieza intestinal. (23)

La escala BBPS divide el colon en tres regiones (figura 3):

- **Colon derecho:** correspondiente a ciego y colon ascendente.
- **Colon transverso:** correspondiente al colon transverso, el cual queda comprendido entre las flexuras hepática y esplénica, respectivamente.
- **Colon izquierdo:** correspondiente el colon descendente, sigma y recto.

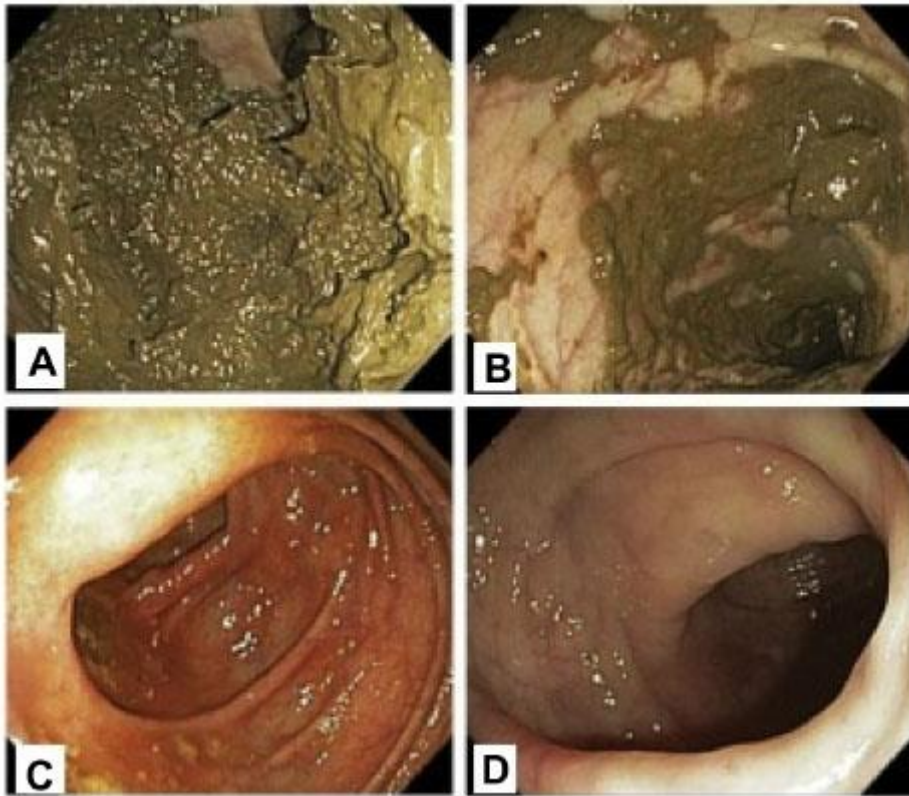
FIGURA 3: Divisiones del colon según la escala BBPS.



Tras realizar las oportunas tareas de lavado intraprocedimiento, a cada uno de los tres segmentos del colon se le asigna una puntuación, la cual está comprendida entre 0 y 3 puntos (figura 4):

- **0 puntos:** segmento de colon no preparado, con mucosa no visualizada debido a heces sólidas imposible de limpiar.
- **1 punto:** es posible visualizar una porción de la mucosa del segmento del colon, pero existen otras áreas del segmento que no se visualizan debido a heces residuales y/o líquido opaco.
- **2 puntos:** pequeños restos de líquido que se pueden aspirar y permite visualizar adecuadamente la mayor parte de la mucosa del segmento del colon.
- **3 puntos:** ausencia de restos en la totalidad de la mucosa del segmento de colon, permitiendo una excelente visualización.

FIGURA 4: Grado de limpieza intestinal acorde a las diferentes puntuaciones según la escala BBPS.



A: BBPS = 0 puntos; B: BBPS = 1 punto, C: BBPS = 2 puntos; D: BBPS = 3 puntos

La puntuación global del colon queda comprendida entre 0 y 9 puntos, entendiéndose como mayor puntuación un colon mejor preparado en términos de limpieza. De acuerdo con las recomendaciones de la ESGE, (24) se define preparación adecuada según la BBPS cuando la puntuación de todos y cada uno de los segmentos es mayor o igual a 2 puntos. Esto supone que, si alguno de los segmentos puntúa menos de 2 puntos, la limpieza colónica será inadecuada, (25,26) la colonoscopia no será válida, y por tanto, habrá de ser reprogramada.

1.4.1. Consecuencias de una limpieza intestinal inadecuada

La calidad de la limpieza intestinal viene determinada por la cantidad de heces sólidas y líquidas presentes en la luz intestinal. La precisión diagnóstica de la colonoscopia depende de la calidad de la preparación intestinal, (27) ya que una limpieza intestinal inadecuada tiene notables implicaciones que penalizan la calidad endoscópica a diferentes niveles.

En primer lugar, una limpieza intestinal deficiente afecta negativamente a la tasa de detección de adenomas. Cabe destacar dos metaanálisis publicados recientemente que consolidan esta afirmación. El primero de ellos reveló que una preparación adecuada se asociaba con un incremento significativo en la tasa de detección de adenomas (OR 1.30, IC 95 %: 1.19–1.42). (28) El segundo metaanálisis mostró que la tasa de detección de adenomas se reducía significativamente cuando la preparación intestinal era inadecuada (OR 0.53, IC 95 %: 0.46–0.62). (29) Un tercer estudio prospectivo observacional constató que la tasa de lesiones > 5 mm no detectadas fue 3 veces superior cuando la colonoscopia era inadecuada. (26) Esta evidencia científica acumulada apoya la recomendación de repetir la colonoscopia de manera precoz cuando la puntuación de la escala de limpieza la categoriza como preparación inadecuada.

Otro aspecto relevante es que una limpieza intestinal inadecuada afecta negativamente a la proporción de colonoscopias que exploran el colon en su totalidad, denominadas colonoscopias completas. (30) Un estudio retrospectivo que incluyó 5477 pacientes (31) evidenció que una limpieza intestinal adecuada incrementa significativamente la probabilidad de colonoscopias completas al compararlas con los pacientes con limpieza inadecuada (OR 3.37, IC 95 %: 2.87–3.95, $p = <0.001$). Este mismo estudio reflejó que el 30.5 % de colonoscopias incompletas eran consecuencia de una limpieza inadecuada, siendo la segunda causa más frecuente de fracaso en completar la colonoscopia, solo superado por dificultades técnicas tales como formación bucles, tortuosidad y/o fijación de colon.

Por otro lado, el grado de limpieza intestinal es inversamente proporcional a la duración del procedimiento, ya que una mayor presencia de restos fecales implica una mayor inversión de tiempo en tareas de limpieza. (15) Se ha estimado que la limpieza intraprocedimiento constituye el 17 % del total de la duración de la colonoscopia. (32) Además, una mayor suciedad constituye un desafío adicional, no solo al avanzar con seguridad con el endoscopio, sino también al realizar terapéutica, lo cual implica un incremento de las complicaciones como la perforación, la peritonitis o el sangrado postpolipectomía. (33,34)

No menos importantes son las implicaciones económicas que conlleva una limpieza intestinal inadecuada. Se ha estimado que una preparación inadecuada incrementa el coste de la colonoscopia en un 12-22 %, (16) excluyendo costes indirectos, consecuencia de la extensión de la duración del procedimiento y de la necesidad de acortar el tiempo de vigilancia o repetir la exploración optimizando la limpieza intestinal. (35,36) Un estudio centrado en pacientes hospitalizados reflejó que una limpieza intestinal deficiente alargaba de media un 25 % la estancia hospitalaria al compararlos con pacientes con limpieza adecuada (OR 1.25, IC 95 %: 1.03-1.51, $p = 0.03$), y en consecuencia incrementaba un 30 % los costes sanitarios derivados (OR 1.31, IC 95 %: 1.03-1.67, $p = 0.03$). (37)

A pesar de las profundas implicaciones negativas que implica una limpieza intestinal deficiente, entre un 18 % y 35 % de las colonoscopias fracasan en alcanzar una preparación intestinal adecuada. (38,39) Es por ello que en los últimos años se están aplicando continuos esfuerzos con el fin de incrementar la calidad endoscópica. En esta línea argumental, en el año 2019 la ESGE ha elevado sus objetivos de calidad, estableciendo que la proporción de colonoscopias con preparación intestinal adecuada sea como mínimo del 90 % (previamente marcado en el 85 %), siendo deseable alcanzar más del 95 % (previamente marcado en el 90 %). (40)

1.4.2. Factores que influyen en la limpieza intestinal

A lo largo de los años se han descrito diversos factores que pueden influir en el grado de limpieza intestinal. Una manera de carácter práctico para clasificar los factores que potencialmente afectan a la limpieza intestinal sería dividirlos en factores no modificables y factores modificables, siendo estos últimos susceptibles de optimizar para mejorar la limpieza intestinal.

1.4.2.1. Factores no modificables

Entre los factores no modificables se incluyen aquellos inherentes a la condición del propio paciente. Conocerlos e identificarlos nos ayuda a predecir el potencial riesgo de preparación inadecuada, pero como factores inalterables, no podemos ejercer influencia sobre ellos. Cabe destacar los dos únicos metaanálisis realizados sobre factores de preparación inadecuada, ambos publicados en 2018. En el primero de ellos, que incluyó 24 estudios con un total de 49 868 pacientes, (39) los investigadores encontraron las siguientes características como predictores de preparación inadecuada: edad avanzada (OR -1.20, IC 95 %: -2.20 a - 0.19, $p = 0.02$), sexo masculino (OR 0.85, IC 95 %: 0.77–0.93, $p < 0.0003$), pacientes hospitalizados (OR 0.57, IC 95 %: 0.43–0.75, $p < 0.00001$), diabetes mellitus (OR 0.58, IC 95 %: 0.43–0.79, $p = 0.00001$), hipertensión (OR 0.58, IC 95 %: 0.36–0.95, $p = 0.03$), cirrosis hepática (OR 0.49, IC 95 %: 0.32–0.72, $p = 0.001$), tratamiento con opiáceos (OR 0.59, IC 95 %: 0.47–0.74, $p = 0.00001$), estreñimiento (OR 0.61, IC 95 %: 0.49–0.76, $p = 0.0001$), ictus (OR 0.51, IC 95 %: 0.35–0.74, $p = 0.0004$), y uso de antidepresivos tricíclicos (OR 0.51, IC 95 %: 0.34–0.75, $p = 0.0008$). En dicho metaanálisis, otros factores descritos con anterioridad en la literatura mostraron una tendencia a empeorar la limpieza intestinal, si bien no lograron mostrar significación estadística: índice de masa corporal, indicación de colonoscopia, uso de calcio-antagonistas, historia de cirugía abdominal previa, e historia de enfermedad intestinal inflamatoria. El segundo metaanálisis, (38) que incluyó 67 estudios y 75 818 pacientes, concluía que las características demográficas parecían ser un predictor débil de preparación inadecuada, asociado

con un 20 % de incremento de la odds. En contraste, algunas condiciones de salud (diabetes mellitus, ictus o demencia) así como ciertos tipos de medicación (opiáceos, antidepresivos tricíclicos) parecían ser predictores más fuertes de preparación inadecuada, asociados a un incremento de 2 veces la odds.

Es importante señalar que el factor predictor más importante de un fracaso en la preparación intestinal es haberla presentado previamente. (41) En esta línea, Ben-Horin (42) demostró que el 23 % de pacientes con una preparación previa deficiente fracasaban de nuevo en alcanzar una adecuada limpieza intestinal. Es por ello que tener como antecedente una preparación inadecuada debería considerarse por sí mismo como un grupo de pacientes difíciles de tratar.

1.4.2.2. Factores modificables

Dentro de los elementos que impactan en la limpieza intestinal encontramos una serie de factores que son susceptibles de ser modificados, permitiendo a los clínicos implementar intervenciones que optimicen la calidad del resultado.

1.4.2.2.1. Tipo de laxante

Uno de los factores más ampliamente estudiados en los últimos años es el laxante de la preparación para la colonoscopia. Eficacia en la limpieza y seguridad son las principales cualidades que se le exigen. Se han publicado numerosos estudios y metaanálisis sobre el tipo de laxante. (43–46) A modo de síntesis, la última actualización de la ESGE publicada en el año 2019 recomienda el uso de regímenes de alto volumen (4 litros) o bajo volumen (1 o 2 litros) basados en polietilenglicol (PEG), así como de agentes laxantes no basados en PEG que han sido clínicamente validados en la práctica clínica habitual. (47)

1.4.2.2.2. Dosificación del laxante

La dosificación fraccionada en 2 tomas (*split-dose*) tiene un impacto beneficioso en la limpieza intestinal. Un metaanálisis que incluyó 47 estudios randomizados y más de 13 000 pacientes encontró que la dosificación fraccionada mejoraba la limpieza intestinal, independientemente del laxante empleado (OR 2.51, IC 95 %: 1.86–3.39). (45) Estudios posteriores confirmaron la superioridad de la dosificación fraccionada en términos de limpieza colónica. (48–54) Además, el hecho de dividir la toma del laxante facilita la ingesta de este por parte del paciente, lo cual tiene un impacto positivo tanto en la tolerancia como en el deseo de repetir la exploración, (45) y constituye un elemento clave para mejorar la adherencia. La hora de finalización de la última toma del laxante también se ha visto que puede influir en el resultado de la limpieza intestinal, estableciéndose como óptimo concluirlo en el intervalo de tiempo de entre 2-5 horas previa colonoscopia. (47)

1.4.2.2.3. Dieta

Desde los estudios radiológicos intestinales y las primeras colonoscopias, se cree que una dieta restringida puede facilitar que el colon contenga menos restos fecales. De forma empírica, el protocolo de preparación para la colonoscopia tradicional incluía varios días de una dieta baja en fibra (DBF), seguido de una dieta con líquidos claros (DLC). Una dieta líquida hace referencia a la ingesta exclusiva de líquido claros (como por ejemplo agua, café, infusiones, refrescos o bebidas carbonatadas), prohibiendo ciertos líquidos (como zumos con pulpa o leche) así como todo alimento sólido. Por otro lado, se entiende como DBF aquella que evita alimentos que contienen semillas y otras sustancias no digeribles, e incluye alimentos como el pollo, pavo, cerdo, ternera, pescado, arroz, pasta, patatas, pan blanco y/o derivados lácticos. Sin embargo, estas recomendaciones tradicionales no se basaban en ensayos clínicos y la adherencia a estas recomendaciones era a menudo subóptima. Un estudio prospectivo observacional con 789 individuos mostró que solo el 44 % de los participantes cumplían la recomendación de una DBF, y que una dieta rica en fibra se asociaba con una limpieza del colon

insuficiente (55). Además, la dieta exclusivamente líquida es molesta para muchos pacientes, porque resulta demasiado restrictiva, contiene calorías insuficientes, produce hambre y puede presentar riesgo de hipoglicemia en pacientes diabéticos. Todo lo anterior perjudica el cumplimiento (56,57). Varios estudios clínicos aleatorizados recientes han cuestionado la eficacia de una dieta líquida antes de la colonoscopia, mostrando que una DBF puede ser igual de eficaz que una DLC, y mejorar tanto tolerancia como adherencia. (56–63). Un metaanálisis publicado en el año 2016 que incluía 9 ECA y 1686 pacientes, (64), no encontró diferencias al recibir una DBF frente a una DLC al comparar la proporción de colonoscopias con preparación intestinal adecuada. Por otro lado, la DBF se asociaba con un mayor deseo de repetir el esquema de preparación y mejor tolerabilidad.

Una revisión sistemática reflejó que tanto el ayuno como la DLC actuaban como elementos disuasivos dentro de los programas de cribado. (65) Es interesante comprobar que no hay estudios específicos sobre la dieta en los sujetos a los que se invita a un programa de cribado. Los programas de detección precoz del CCR han incrementado la exigencia de calidad y las guías clínicas actualmente recomiendan al menos un 90 % de tasa de limpieza adecuada. (66) Los participantes de estos programas están asintomáticos, aumentar la tolerancia a la colonoscopia y su preparación resulta importante para mejorar la aceptación del programa y la adherencia a posibles colonoscopias de seguimiento.

1.4.2.2.4. Educación sanitaria al paciente

El cumplimiento del paciente con el protocolo de limpieza es un dominio modificable que está cobrando un interés creciente en los últimos años. Este cumplimiento resulta determinante para alcanzar una limpieza intestinal adecuada. (67) Es importante subrayar que muy pocas exploraciones médicas requieren una preparación preprocedimiento tan laboriosa y compleja como lo exige una colonoscopia. Esta preparación exige al paciente un rol protagonista, disciplinado en el horario de tomas y riguroso en el seguimiento de la dieta. No en vano, la preparación intestinal es frecuentemente descrita por los pacientes que acuden una

colonoscopia como una barrera mayor. (12,68,69) Estudios previos estiman que cerca de un 20 % de los pacientes con preparación intestinal inadecuada no habían seguido las instrucciones del protocolo de limpieza. (70,71) Un estudio prospectivo que incluyó 501 pacientes reveló que la falta de cumplimiento con el protocolo de limpieza constituía un factor de riesgo independiente asociado a una preparación intestinal deficiente (OR 4.76, 95 % IC: 3.00-7.55). (72)

Las guías de práctica clínica internacionales enfatizan la importancia de facilitar instrucciones, tanto escritas como orales, previas a la colonoscopia. (18,47) La combinación de ambas, a diferencia de las instrucciones exclusivamente escritas, ha demostrado ser un predictor independiente del nivel adecuado de limpieza. (73) A pesar de estas recomendaciones, un estudio mostró que el 47.8 % de los pacientes no recibieron instrucciones orales concernientes al laxante, y el 63.6 % tampoco recibió información oral sobre las instrucciones dietéticas previo procedimiento. (74) Un metaanálisis (8 RTC; n = 3795 pacientes) reveló que, incluso recibiendo ambas instrucciones, tampoco se alcanzaba un nivel de limpieza intestinal adecuada que se ajustara a los estándares de calidad propuestos por las guías clínicas internacionales. Es por ello que las guías internacionales recomiendan el uso de instrucciones mejoradas para la preparación intestinal, (18,47) si bien no hay consenso sobre cómo implementar estas intervenciones educativas o qué canal de comunicación es el mejor para educar a los pacientes. De hecho, la aplicabilidad de estas herramientas educativas es inconsistente y aún no han sido ni estandarizadas ni validadas.

Existen diferentes herramientas disponibles para reforzar la educación, cada una con sus particularidades. De manera general, distinguimos herramientas que permiten la interacción entre pacientes y agentes de salud, como el teléfono o las redes sociales, frente a las que actúan como herramientas de comunicación de información con carácter unidireccional. Un ejemplo de estas últimas son los estudios basados en el uso de dibujos y/o fotografías explicativas acompañando las instrucciones para mejorar la comprensión de estas. Tae et al. (76) mostró que el grupo que recibió dibujos adicionales exhibió una mejor limpieza intestinal de acuerdo con el BBPS respecto al grupo control (preparación adecuada 81.6 % vs.

93.1 %, $p = 0.02$). Otros dos estudios (77,78) mostraron un impacto positivo en la limpieza intestinal al facilitar un folleto educativo complementario. Otra herramienta que pivota sobre la educación y que ha sido objeto de estudio es la implementación de vídeos ilustrativos. Un estudio prospectivo randomizado (79) que incluyó 502 pacientes mostró que el grupo que recibió un vídeo educacional adicional exhibía una mejor limpieza intestinal respecto al grupo control (OR = 3.09, $p < 0.001$). El uso de *short message service* (SMS) como estrategia educativa también está siendo investigado. Walter et al. ($n = 500$ pacientes) reveló que un refuerzo educativo mediante SMS mejoraba la limpieza intestinal, logrando una proporción de colonoscopias con preparación adecuada significativamente mayor respecto al grupo control (81 % vs. 91 %, $p = 0.013$). (80)

En relación con las herramientas que permiten una comunicación interactiva, algunos investigadores han evaluado la utilidad de realizar llamadas telefónicas. Liu et al. ($n = 605$ pacientes) evaluó el beneficio de una intervención educativa mediante llamada telefónica previo a la colonoscopia, revelando que el grupo intervención presentó una mayor proporción de colonoscopias con preparación adecuada en comparación con el grupo control (81.6 % vs. 70.3 %, $p = 0.001$). (81) Lee et al. ($n = 390$ pacientes) realizó un estudio con tres ramas en el que demostró que una medida educativa a través de una llamada telefónica o mediante SMS mejoraba significativamente la limpieza intestinal, al compararla con el grupo control (media del BBPS teléfono vs. control: 7.1 vs. 6.3, $P < 0.001$; SMS vs. control: 6.8 vs. 6.3, $p = 0.027$). La llamada obtuvo mejores puntuaciones en el BBPS respecto al SMS, pero sin diferencias estadísticamente significativas (7.1 vs. 6.8, $p = 0.140$). (82)

La última de las estrategias educativas que está siendo objeto de evaluación es el uso de los *smartphones*, así como las *Apps* y las redes sociales. (83–86) Son varios los estudios que comienzan a arrojar información relacionada con los potenciales beneficios de estas novedosas herramientas en términos de calidad, cuyos resultados en perspectivas de futuro son prometedores. Un metaanálisis ($n = 810$ pacientes) reflejó que los pacientes que recibían educación mejorada a través de un *smartphone* tenían una tendencia a presentar una mayor proporción de

colonoscopias con preparación adecuada frente al grupo control con instrucciones estándar (87.5 % vs. 77.5 % $p = 0.05$). (87) Una limitación común a estos estudios sobre nuevas tecnologías son el sesgo de selección de cohortes de individuos (por ejemplo, el método de la aplicación de redes sociales solo puede ser utilizado por personas con acceso apropiado a Internet), lo que puede no hacer representativa la muestra al extrapolarlo a la población general.

El metaanálisis más reciente publicado (18 ECA; $N = 6536$) sobre el impacto de la educación en la limpieza intestinal concluye que los pacientes que recibieron un refuerzo educativo lograron una mejor calidad de preparación intestinal frente a aquellos que solo recibieron instrucciones estándar (OR 2.59, IC 95 %: 2.09-3.19, $p < 0.001$). (88) En particular, las herramientas que facilitaban la interacción directa con los pacientes (teléfono y redes sociales), ofrecieron una tasa más alta de colonoscopia con preparación intestinal adecuada en comparación con aquellas herramientas que no permitían una comunicación interactiva (OR 2.84 vs. OR 2.52). Asimismo, los pacientes que recibieron un refuerzo educativo exhibieron una mayor TDA (OR 1.35, IC 95 %: 1.06–1.72, $p = 0.020$) y TDP (OR 1.24, IC 95 %: 1.02–1.50; $p = 0.030$). Las limitaciones más destacadas de este metaanálisis, y de los ECA que lo componen, son dos. Por un lado, la escasa presencia de estudios multicéntricos (solo 2 de los 18) supone una limitación metodológica importante. La idiosincrasia particular de un centro, bien por su sistema sanitario o por el equipo de profesionales que lo desarrollan, o por la población de referencia que tratan, puede facilitar que una intervención educativa concreta sea muy exitosa en ese centro pero que esta eficacia no se pueda universalizar. Por otro lado, casi todos los estudios están realizados en poblaciones generales, pero frecuentemente incluyen una amplia representación de pacientes jóvenes, con alto nivel educativo. Hay una carencia de estudios de subpoblaciones con factores de riesgo de mala preparación y de pacientes difíciles de educar, como pacientes más mayores, con menos nivel educativo y con peor acceso o competencia con las tecnologías de la información y comunicación.

1.4.3. Pacientes con preparación intestinal inadecuada

Un grupo de pacientes particularmente desafiante de manejar es aquel que ha fracasado previamente al esquema de preparación habitual. Las guías internacionales recomiendan repetir precozmente la colonoscopia en caso de que la preparación intestinal sea inadecuada. (18,47) Sin embargo, no ha establecido un protocolo de actuación específico para soslayar un nuevo fracaso en la limpieza intestinal. Se han sugerido una serie de medidas que podrían rescatar a este tipo de pacientes, si bien el nivel de evidencia científica es limitado, por lo que las guías recomiendan individualizar el régimen cada caso de acuerdo con las posibles causas del fracaso, y ajustarlo a los recursos existentes en las Unidades de Endoscopia. En los pacientes que refieren deposición líquida marrón antes de la colonoscopia, se ha valorado diferir la exploración unas horas, así como la aplicación de enemas de gran volumen o de toma de laxante oral adicional. (89) También se ha recomendado una preparación con mayor volumen de laxante asociado a regímenes intensivos, aunque solo se ha evaluado en un estudio no controlado. (90) Otra estrategia evaluada es utilizar instrumentos de irrigación intensiva intraprocedimiento a través del endoscopio para aplicar una limpieza más agresiva. (91) Todas estas medidas propuestas tienen importantes limitaciones: Es habitual encontrar dificultades logísticas para suspender una colonoscopia y diferirla unas horas dentro de una agenda de endoscopia; el aumento de dosis de un tratamiento laxante no se contempla en la ficha técnica para la que fue aprobado el fármaco por lo que la eficacia, así como sus potenciales efectos secundarios, son desconocidos y podría tener implicaciones legales; finalmente, los instrumentos de irrigación intraprocedimiento no están siempre disponibles y además tampoco pueden conseguir limpiar el contenido fecal sólido o pastoso.

Es por ello que las guías clínicas no disponen de suficiente evidencia para recomendar una única estrategia de rescate para aquellos pacientes que presentan una preparación intestinal deficiente. (18,47) Identificar factores de riesgo de preparación inadecuada resultaría de extrema utilidad para estratificar a los pacientes, y seleccionar así a quienes se beneficiarían de recibir medidas adicionales específicas. El primer modelo predictor de preparación inadecuada fue

publicado por Hassan et al., (73) si bien exhibió una capacidad discriminadora baja, ya que solo fue capaz de predecir el 63 % de colonoscopias con preparación inadecuada. Otros 2 estudios recientes (92,93) han propuesto modelos predictivos de preparación inadecuada en base a diferentes combinaciones de factores que han mostrado mejorar la capacidad discriminadora, con un área bajo la curva de 0.70 y 0.77, respectivamente. A pesar de que estos modelos solo logran discriminar con una exactitud moderada, marcan una línea de trabajo futura para adaptar los recursos disponibles a las necesidades individuales.

2. JUSTIFICACIÓN

Aspirar a lograr los máximos estándares de calidad constituye una meta digna en cualquier marco laboral, pero se vuelve una obligación cuando nos ocupamos del ámbito de la Salud. Tal y como recoge la guía de calidad en la colonoscopia publicada por la ESGE, (13) existe una serie de preguntas clave de investigación pendientes de resolver para optimizar la calidad en la colonoscopia. Una de estas cuestiones es averiguar qué tipo de intervenciones permitirían mejorar la tasa de colonoscopias con preparación adecuada.

En España se estima que se realizan unas 500 000 colonoscopias al año, de las cuales un porcentaje elevado presenta una limpieza intestinal deficiente. Sin intervenciones eficaces, hasta un 25 % volverán a presentar un fracaso en la preparación intestinal en la nueva colonoscopia, con consecuencias nefastas para los pacientes y el sistema sanitario. (42). Lamentablemente, este subgrupo de pacientes que ha fracasado al esquema de preparación habitual está huérfano de medidas específicas con suficiente evidencia científica, y la mejor aproximación clínica es, hoy por hoy, desconocida. (18) Por este motivo, las guías de práctica clínica de las sociedades internacionales no pueden realizar recomendaciones que permitan rescatar a este desafiante colectivo de manera precisa y eficiente. Ciertas intervenciones educativas pueden ser herramientas útiles para la mejora de la calidad de la preparación, (88) si bien todos los estudios publicados hasta la fecha se han llevado a cabo en población no seleccionada, sin apenas factores de riesgo de preparación inadecuada.

Otro grupo especialmente relevante, sobre el que podemos realizar intervenciones que mejoren la calidad en la colonoscopia, son los pacientes incluidos dentro del programa de cribado de CCR. La sensibilización social sobre los beneficios de los

programas de detección precoz de CCR es cada vez mayor, lo cual hace que la participación a su vez se incremente. Encontrar soluciones mejoradas en el esquema de preparación intestinal es de vital importancia en todos los grupos de población, pero especialmente relevante dentro del cribado al tratarse de participantes sanos y asintomáticos. Una forma de mejorar la calidad asistencial, y adicionalmente fidelizar al paciente para futuras endoscopias, es hacer que la dieta previa al procedimiento sea lo mejor tolerada posible, sin sacrificar en ningún caso su eficacia en términos de limpieza. La adherencia, tanto a la dieta como al laxante, es indispensable para alcanzar el máximo nivel de limpieza que garantice una adecuada visualización de la mucosa colónica. Aspectos cualitativos como percepción de ingesta excesiva de volumen de líquidos o la sensación de hambre participan en la adherencia al protocolo de preparación. (60) No es infrecuente encontrar pacientes en los que la toma de laxante condiciona náuseas o vómitos, poniendo en riesgo la eficacia de la preparación. Por ello conviene recordar que eficacia y tolerabilidad de la preparación están íntimamente relacionadas, ya que a mayor tolerancia mayor adherencia al protocolo. En esta línea, algunos ECA informan que una dieta liberalizada se asocia con una mejor tolerancia, así como un nivel de limpieza colónica igual o superior al de la dieta líquida. (64,94) Sin embargo, las recomendaciones dietéticas que establecía la guía americana en el año 2014 incluían indistintamente una DBF o una DLC (18); la ESGE en el año 2013 por su parte, se inclinaba a favor de recomendar una DBF. (24) Es importante poner de manifiesto que ambas sociedades científicas declaraban las recomendaciones como débiles y con un moderado nivel de evidencia, lo cual hacía pertinente profundizar en este dominio del conocimiento.

A través de los dos estudios que articulan la presente tesis doctoral, se aspira optimizar la calidad de la limpieza intestinal previa a la colonoscopia. Ambos estudios tienen un hilo conductor que persigue galvanizar la adherencia al protocolo de limpieza. Por un lado, siendo creativos en la búsqueda de soluciones educativas en grupos refractarios al esquema habitual; por otro, mejorando el régimen dietético que favorezca la tolerabilidad y satisfacción de los pacientes que acuden a nuestras Unidades de Endoscopia.



3. HIPÓTESIS

Implementar estrategias dietético-educativas dirigidas al protocolo de preparación previo a una colonoscopia tiene un impacto positivo en la limpieza intestinal, y en otros factores relacionados con la calidad de la colonoscopia.

4. OBJETIVOS

Para demostrar nuestra hipótesis diseñamos dos estudios con intervenciones específicas sobre población seleccionada. El primero analizaría la utilidad de modificar la dieta en pacientes incluidos dentro del programa de cribado de CCR; el segundo estudio lo diseñamos para evaluar la utilidad de una intervención educativa en pacientes que previamente fracasaron en la preparación intestinal.

4.1. Objetivo principal

- Averiguar la utilidad de implementar intervenciones dietético-educativas concernientes al protocolo de preparación intestinal previa a la realización de una colonoscopia.

4.2. Objetivos secundarios

- Determinar si la liberalización de la dieta previa a la colonoscopia compromete la calidad de la limpieza intestinal, en los participantes del programa de cribado de cáncer colorrectal.
- Determinar si la liberalización de la dieta mejora la adherencia, tolerabilidad y aceptación de la preparación intestinal, en los participantes del programa de cribado de cáncer colorrectal.
- Determinar si un refuerzo educativo mejora la calidad de la limpieza colónica, en pacientes que previamente han fracasado en la preparación intestinal.

- Determinar si un refuerzo educativo tiene un impacto positivo en parámetros de calidad de la colonoscopia como la tasa de detección de lesiones o la tasa de intubación cecal, en pacientes que previamente han fracasado en la preparación intestinal.



5. MATERIAL Y MÉTODOS

Dos artículos han sido empleados para construir la presente tesis doctoral, ambos con resolución favorable de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina.

5.1. Primer estudio

Marco A. Álvarez-González, Miguel A. Pantaleón, Juana A. Flores-Le Roux, Diana Zaffalón, Jaime Amorós, Xavier Bessa, Agustín Seoane, Juan Pedro-Botet. *“Randomized Clinical Trial: A Normocaloric Low-Fiber Diet the Day Before Colonoscopy Is the Most Effective Approach to Bowel Preparation in Colorectal Cancer Screening Colonoscopy”*, *Dis. Colon Rectum*, vol. 62, no. 4, pp. 491–497, 2019.

OPEN

ORIGINAL CONTRIBUTION

Randomized Clinical Trial: A Normocaloric Low-Fiber Diet the Day Before Colonoscopy Is the Most Effective Approach to Bowel Preparation in Colorectal Cancer Screening Colonoscopy

Marco A. Alvarez-Gonzalez, M.D., Ph.D.^{1,2} • Miguel A. Pantaleon, M.D.^{1,2}
Juana A. Flores-Le Roux, M.D., Ph.D.^{2,3} • Diana Zaffalon, M.D.¹ • Jaume Amorós⁴
Xavier Bessa, M.D., Ph.D.^{1,2} • Agustín Seoane, M.D.¹ • Juan Pedro-Botet, M.D., Ph.D.^{2,3}

On behalf of the PROCOLON group*

1 Department of Digestive Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

2 Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

3 Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

4 Faculty of Psychology and Educational Sciences, Universitat Oberta de Catalunya, Spain

BACKGROUND: Clinical guidelines recommend either a clear-liquid diet or a low-fiber diet for colonoscopy preparation. Participants in a screening program are usually motivated healthy individuals in which a good tolerability is important to improve adherence to potential surveillance colonoscopies.

OBJECTIVE: Our aim was to assess whether or not a normocaloric low-fiber diet followed the day before a screening colonoscopy compromises the efficacy of bowel cleansing and may improve the tolerability of bowel preparation.

DESIGN: This is a randomized, endoscopist-blinded, noninferiority clinical trial.

Funding/Support: None reported.

Financial Disclosure: None reported.

*Members of the PROCOLON research group are listed in the Acknowledgments.

Correspondence: Marco A. Alvarez-Gonzalez, M.D., Ph.D., Digestive Endoscopy Unit, Hospital del Mar, Passeig Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, Spain. E-mail: marcoalgo@gmail.com

Dis Colon Rectum 2019; 62: 491–497

DOI: 10.1097/DCR.0000000000001305

Copyright © 2019 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

SETTINGS: The study was conducted at a tertiary care center.

PATIENTS: A total of 276 consecutive participants of the Barcelona colorectal cancer screening program were included.

INTERVENTION: Participants were randomly assigned to a clear-liquid diet or a normocaloric low-fiber diet the day before the colonoscopy. Both groups received 4 L of polyethylene glycol in a split-dose regimen.

MAIN OUTCOME MEASURES: Primary outcome was the adequate bowel preparation rate measured with the Boston bowel preparation scale. Secondary outcomes included tolerability, fluid-intake perception, hunger, side effects, and acceptability.

RESULTS: Participants in both groups were similar in baseline characteristics. Adequate bowel preparation was achieved in 89.1% vs 95.7% in clear-liquid diet and low-fiber diet groups, showing not only noninferiority, but also superiority ($p = 0.04$). Low-fiber diet participants reported less fluid-intake perception ($p = 0.04$) and less hunger ($p = 0.006$), with no differences in bloating or nausea.

LIMITATIONS: The single-center design of the study could limit the external validity of the results. The present findings may not be comparable to other clinical settings.

CONCLUSION: A normocaloric low-fiber diet the day before a screening colonoscopy achieved better results than a clear-liquid diet in terms of adequate colon preparation. Moreover, it also improved the perception of hunger and excessive fluid intake. Registered at clinicaltrials.gov: NCT02401802. See **Video Abstract** at <http://links.lww.com/DCR/A829>.



KEY WORDS: Bowel preparation; Colonoscopy; Colorectal cancer screening.

Bowel preparation is essential for the success of colonoscopy; however, it is usually perceived as an extremely unpleasant part of the procedure and one of the major drawbacks for repeating the colonoscopy.¹ Furthermore, a patient-perceived negative experience with bowel preparation is a predictor of both lower-quality bowel preparation and a lower rate of polyp detection.² General population acceptance of a screening colonoscopy depends on perception of its relative risks and benefits. Colorectal cancer (CRC) screening programs have raised the quality standards on bowel preparation, demanding not only a high-quality bowel cleansing, but also a good tolerability. The wide implementation of these programs has increased the expectations of participants who are healthy and asymptomatic; therefore, achieving optimum tolerability in the bowel preparation process is mandatory to increase adherence to follow-up colonoscopies and to promote general population uptake of the CRC screening program. Current guidelines are very challenging in their recommendations for the rate of adequate bowel preparations in screening colonoscopy, suggesting rates of at least 90%. Nevertheless, the optimum diet recommendation for achieving this high standard in bowel preparation efficacy is not yet established.³

Traditionally, bowel preparation included a low-residue diet for several days, followed by a clear-liquid diet (CLD) the day before colonoscopy. Several recent randomized clinical trials (RCTs) showed that a low-residue diet the day before the procedure may be as effective as a CLD, with slightly better tolerance.⁴⁻¹²

However, there were 2 main limitations in the proposed intervention in those RCTs. First, the amount of fiber included in the proposed "low-residue diet" was either not specified or inadequate. Second, the dietary recommendations given were usually hypocaloric and none included a 5-meal balanced diet.

Our study aimed to ascertain whether or not a normocaloric, well-defined low-fiber diet (LFD) taken the day before a screening colonoscopy compromises the efficacy of bowel cleansing and may improve the tolerability of bowel preparation.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

A randomized, single-blind, parallel group, noninferiority-controlled trial was conducted to compare the efficacy of a normocaloric LFD with a CLD the day before CRC screening colonoscopy. The study protocol followed the Declaration of Helsinki ethical guidelines and was approved on January 12, 2015 by the local ethics committee of the

Hospital del Mar, Barcelona (4870/l). It was registered on March 17, 2015 at clinicaltrials.gov (NCT02401802)

Study Population

The study was performed at the Hospital del Mar, Barcelona. Consecutive participants of the Barcelona CRC screening program with a positive fecal blood immunochemical test attending a protocol study appointment were invited to participate. Detailed data on the Barcelona CRC screening program and the screening process has been described elsewhere.¹³ Exclusion criteria were: unwillingness to participate, inability to follow instructions, incomplete colonoscopies for technical reasons or contraindicated by the endoscopist, and IBD.

Treatment Allocation and Masking

The allocation sequence was obtained by using a computer-generated block randomization table with a 1:1 allocation rate. A research nurse randomly assigned consenting patients to CLD or LFD, according to a randomization table, assigned the bowel preparation diet, and facilitated self-administered questionnaires. At the time of the appointed colonoscopy, a researcher collected the questionnaires and interviewed the participants. Five skilled endoscopists (>10,000 colonoscopies each) performed the colonoscopies blinded to randomization. Endoscopists underwent a calibration exercise before the study in the use of the Boston bowel preparation scale (BBPS) to improve consensus.

Interventions

All participants were instructed by nurses on the importance of bowel preparation and received verbal and written instructions on diet recommendations and laxative intake. All participants were given a dietary plan with a normocaloric LFD, developed by an endocrinologist and a nutritionist, to be started 4 days before the colonoscopy. In that period they were also required to stop all fiber-based laxatives, allowing them to take other sorts of laxatives. The LFD was calculated to provide up to 2000 kcal/day with a mean dietary fiber content <10 g (Table 1). The LFD group received instructions on continuing the LFD plan the day before the colonoscopy and were allowed to eat 5 meals, including breakfast, midmorning snack, lunch, midafternoon snack, and dinner (Table 1), whereas CLD subjects received instructions on following a strict CLD 24 hours before the procedure.

All study participants received 4 L of polyethylene glycol solution in a split-dose fashion: 2 L in the evening of the day before colonoscopy and 2 L in the morning starting 5 hours before the procedure. All colonoscopies were performed during the morning.

TABLE 1. Barcelona diet plan for the day before colonoscopy: low-fiber diet group

Meal	Carbohydrate	Protein	Dairy products
Breakfast	80 g of white bread or refined cereals (60 g) or 3 slices of white toast	Turkey breast (120 g) or ham (120 g) or cheese (60 g)	1 glass (250 mL) milk or 2 full-fat yogurts (coffee at will is allowed)
Snack			1 glass (250 mL) milk or 2 full-fat yogurts
Lunch	White rice (130 g) or plain white pasta (200 g) or peeled potatoes (fried, baked, or boiled) (300 g)	Lean meat: beef (100 g) or pork or poultry (160 g) or fish (200 g) or eggs (2 units)	1 full-fat yogurt
Snack			1 glass (250 mL) milk or 2 full-fat yogurts
Dinner (6 p.m.)	White rice (130 g) or plain white pasta (200 g) or peeled potatoes (fried, baked, or boiled) (300 g)	Lean meat: beef (100 g) or pork or poultry (160 g) or fish (200 g) or eggs (2 units)	1 full-fat yogurt

Choose 1 item of each group. (The maximum allowed quantity is indicated.) In each meal, 2 tablespoons of vegetable oil or an equivalent amount of butter are allowed.

Outcome Measures

Our primary outcome was the rate of adequate bowel preparation measured with the BBPS.¹⁴ Adequacy was defined as a colonoscopy with a score of 2 or 3 points in all colon segments.¹⁵

Secondary outcomes were the adequate bowel preparation rate in the different segments of the BBPS (right, left, and transverse colon) and other colonoscopy quality variables, tolerability, acceptability, and compliance with the laxative intake. Other indicators of colonoscopy quality included cecal intubation rate, and whole, proximal, and distal colon polyp and adenoma detection rate in the whole, proximal, or distal colon (related to the splenic flexure). Tolerability of the bowel preparation was measured rating hunger and patient volume perception, which were quantified using a 1 to 10 visual analogue scale (1 = excellent and 10 = unbearable), and also with self-reported nausea or vomiting and bloating. We defined acceptability as the patient's willingness to use the same bowel preparation protocol in a hypothetical new procedure. Compliance was evaluated as mean laxative intake in liters and also as the proportion of patients imbibing at least 3 L (75%) of laxative.

Data Collection

Information on age, sex, history of constipation (according to Rome III criteria), Charlson Comorbidity Index,¹⁶ and the endoscopist who performed the procedure were gathered in a personal interview and from medical charts. The participants completed self-administered questionnaires on hunger, volume perception, nausea, vomiting, and bloating during the bowel preparation process, and acceptability and compliance with laxative intake.

Statistical Analysis

The sample size was calculated for a noninferiority test. Estimating 96% of adequate bowel preparation with CLD was based on our previous data with our current CLD bowel preparation protocol (unpublished data).

A noninferiority margin of 6% was established to maintain adequate bowel preparation with an LFD over 90%, as recommended in the clinical guidelines.³ The sample size resulted in 138 subjects per arm, with an α -risk of 0.05, 80% power, and an expected loss to follow-up of 5%. This sample size calculation was estimated to provide noninferiority of LFD to CLD while achieving the recommended minimum of 90% of adequate preparations for a screening colonoscopy.

All randomly assigned patients were included in the intention-to-treat (ITT) analysis. Missing efficacy data were imputed as failures. Patients who fulfilled the bowel preparation protocol and underwent the colonoscopy were included in the per protocol (PP) analysis.

For the primary outcome, a noninferiority test was performed. It was proven if the 1-sided 95% lower confidence limit for the difference between treatments was $\geq -6\%$. If noninferiority was met, a superiority test was performed.

As for the secondary outcomes, the qualitative variables were compared between groups by the Pearson χ^2 test or Fisher test when appropriate. Quantitative variables were compared using the Student *t* test for independent samples. Two-tailed *p* values of <0.05 were considered statistically significant. A research statistician performed the analysis using Stata software version 13 (StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

The study was conducted between March 17 and June 30, 2015. Figure 1 shows the flow diagram of patient recruitment. All 276 eligible candidates were randomly assigned and included in the ITT analysis for efficacy. For the PP analysis, 9 participants (3%) were excluded after randomization: 6 in the CLD group and 3 in the LFD group, all for nonappearance at the colonoscopy appointment. Self-administered questionnaires were collected in 249 cases (90%). Both groups had comparable baseline character-

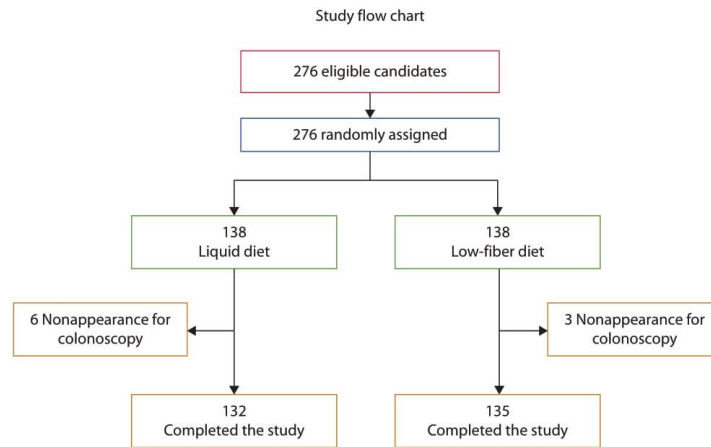


FIGURE 1. Consolidated Standards of Reporting Trials flow diagram.

istics and patients were equally distributed among endoscopists. Men accounted for 52% of participants (48% in CLD and 56% in LFD, $p = 0.19$) with a mean age of 59.9 years (60.1 in the CLD group and 59.9 in the LFD group, $p = 0.83$). The mean Charlson Comorbidity Index was 2.4 (2.4 in CLD and 2.4 in LFD groups, $p = 0.87$), and 5.5% had a history of chronic constipation (6% in CLD and 5% LFD, $p = 0.8$).

Primary Outcome

In the ITT analysis, the adequate bowel preparation rate was 89.1% (95% CI, 82.8–93.3) in the CLD group and 95.7% (95% CI, 90.8–98) in the LFD group (Table 2). The lower CI limit for adequate bowel preparation was >90% in the LFD group but not in the CLD group. The risk difference between groups was 6.5% (95% CI, 0.2%–13.2%). Noninferiority was demonstrated for LFD since the lower confidence limit of the risk difference was 0.2%, which was

over the –6% considered for noninferiority. Furthermore, the rate of adequate bowel preparation with LFD also attained statistical superiority, $p = 0.04$.

In the PP analysis, the rate of adequate bowel preparation in the CLD group was 93.2% (95% CI, 87.5%–96.4%) and 97.8% (95% CI, 93.7%–99.2%) in LFD participants. The risk difference was 4.6% (CI 95%, –0.6% to 10.4%). Noninferiority was proven as the lower confidence limit of the risk difference (–0.6%) that was over the –6% considered for noninferiority. The superiority test for LFD in the PP analysis was not proven ($p = 0.07$).

There were no statistically significant differences in the adequacy scoring between endoscopists (Fisher exact test, $p = 0.393$).

Secondary Outcomes

Both ITT and PP analyses showed no statistical differences in adequate bowel preparation in the different segments

TABLE 2. Primary and secondary efficacy outcome measures: intention-to-treat analysis

Variable	CLD group n = 138	LFD group n = 138	Risk difference % (95% CI)	p
Adequate bowel preparation, n (%)	123 (89)	132 (96)	6.5 (0.2 to 13.2)	0.041
BBPS ≥ 2 , n (%)				
Right colon	126 (91)	132 (96)	4.3 (–1.6 to 10.7)	0.144
Transverse colon	131 (95)	133 (96)	1.4 (–4 to 6.9)	0.56
Left colon	126 (91)	133 (96)	5.1 (–0.8 to 11.3)	0.08
Cecal intubation rate, n (%)	131 (95)	133 (96)	1.4 (–3.8 to 6.9)	0.56
Whole-polyp detection rate, n (%)	86 (62)	100 (72)	10.1 (–0.9 to 20.9)	0.07
Proximal colon polyp detection rate, n (%)	60 (43)	65 (47)	3.6 (–8 to 15.3)	0.545
Distal colon polyp detection rate, n (%)	58 (42)	72 (52)	10.1 (–1.6 to 21.5)	0.091
Overall adenoma detection rate, n (%)	69 (50)	82 (59)	9.4 (–2.3 to 20.8)	0.116
Proximal adenoma detection rate, n (%)	49 (36)	49 (36)	0 (–11.1 to 11.1)	1
Distal adenoma detection rate, n (%)	43 (31)	58 (42)	10.9 (–0.5 to 21.8)	0.061

CLD = clear-liquid diet; LFD = low-fiber diet; BBPS = Boston bowel preparation scale. Bolded values are statistical significant.

TABLE 3. Tolerability, acceptability, and compliance

Variable	CLD group n = 138	LFD group n = 138	p
Hunger, VAS, mean (95% CI)	4.5 (4.1–5)	3.5 (3.1–4)	0.003
Excessive volume perception, VAS, mean (95% CI)	6.9 (6.5–7.3)	6.2 (5.7–6.7)	0.03
Bloating, VAS, mean (95% CI)	3.3 (2.9–3.8)	3.3 (2.8–3.7)	0.8
Nausea or vomiting, VAS, mean (95% CI)	2.3 (1.9–2.7)	1.6 (1.2–2)	0.02
Acceptability, n (%)	106 (86)	112 (89)	0.5
Laxative intake, liters, mean (95% CI)	3.2 (3.1–3.4)	3.4 (3.3–3.6)	0.07
Laxative intake ≥ 3 L, n (%)	96 (78)	110 (88)	0.037

CLD = clear-liquid diet; LFD: = low-fiber diet; BBPS = Boston bowel preparation scale; VAS = visual analogue scale (1 = excellent, 10 = unbearable). Bolded values are statistical significant.

of the BBPS, cecal intubation rate, adenoma detection rate (ADR), and polyp detection rate in the whole, proximal, and distal colon. Table 2 shows the results of the ITT analysis.

Hunger, volume perception, and nausea/vomiting scores were significantly lower in the LFD group. No differences were found in bloating or acceptability. Regarding compliance, a slight increase was observed in mean laxative intake in the LFD group, but without achieving statistical significance ($p = 0.07$); however, the number of patients completing at least 3 L (75%) of laxative was higher in the LFD group than in the CLD group ($p = 0.04$) (Table 3).

DISCUSSION

In a randomized trial conducted within an organized CRC screening program, a normocaloric LFD the day before colonoscopy achieved not only noninferior efficacy, but also superiority for adequate bowel preparation compared with a CLD. In addition, our dietary intervention associated improved tolerability with less hunger and volume perception. No differences were found in other quality parameters of colonoscopy, such as cecal intubation rate, polyp detection rate, or ADR in whole colon or right-sided colon.

A normocaloric LFD the day before colonoscopy achieved a higher quality of bowel preparation than a CLD. The efficacy of an LFD versus a CLD the day before colonoscopy has been evaluated in previous studies, but their results were dissimilar. In this respect, 8 RCTs found no significant differences in terms of efficacy,^{4–6,8–12} whereas 1 RCT reported better efficacy with LFD.⁷ Nevertheless, that study had an unacceptably low rate of adequate bowel preparation in the CLD group (52%).

Those RCTs had several limitations that should be mentioned. On the one hand, the definition of LFD varied across studies. Most referred to a low-residue diet instead of a LFD. Recently, the term low-residue diet has been removed from nutritional clinical guidelines given the lack of consensus in its quantitative definition.¹⁷ Because the only component of fecal residue present in the diet is dietary fiber, it has been proposed to substitute the term low-residue diet with LFD and to quantitatively define a maximum of 10 g fiber/day for an LFD.¹⁸ In 8 of the 9 pub-

lished RCTs, the amount of fiber in the recommended diet was not specified.^{4,5,7–12} Only 1 RCT indicated the amount of fiber included in the diet; however, the quantity is 32 g/day, well above the 10-g limit recommendation.⁶ It should be pointed out that the fiber content in our proposed diet plan was <10 g/day.

On the other hand, all the proposed diets were hypocaloric, ranging from 1000 to 1200 kcal/day. The recommended caloric intake for a middle-aged adult varied between 1800 and 2100 kcal/day, as calculated with the Harris-Benedict formula.¹⁹ In the present study, a full diet with a mean caloric intake of up to 2000 kcal/day was included. A normocaloric diet could facilitate patient adherence to the recommendations.

Another significant flaw of most of the published RCTs is the lack of information on what truly defines “adequacy.” Guidelines define adequate bowel preparation if the endoscopist is able to identify polyps >5 mm.²⁰ A study by Clark et al¹⁵ aimed at quantifying adequate bowel cleansing for surveillance or screening colonoscopy concluded that those with BBPS scores ≥ 2 for every colon segment have adequate bowel preparation. Six of the studies did not use the BBPS, which is the most rigorously validated bowel preparation scale.^{4–8,11} Furthermore, the 3 RCTs that used the BBPS either did not report a minimum score for the definition of adequate preparation,⁹ or used an overall score without establishing a minimum score for each colon segment.^{10,12}

Finally, the use of a split-dose protocol was systematically used in only 4 studies.^{4,9,10,12} The split-dose regimen is the only intervention that has been demonstrated to improve both bowel preparation quality and ADR.²¹

Another salient aspect of the present study was the recruited population. Earlier RCTs focused on a mixed population of symptomatic, screening, and surveillance colonoscopies. The analysis of 8 previous studies of an unselected population^{4,5,7–12} shows that 87% (629/723) of participants in the LFD group had an adequate bowel preparation, compared with 83% (586/704) of participants in the CLD group. Although there may be a slight trend toward a better efficacy in the LFD group, in the pooled analysis there were no statistically significant differences in

efficacy between both groups.²² Our study included only participants in an organized colorectal screening program based on fecal immunochemical testing (FIT). The randomized setting, coupled with the highly controlled and homogeneous population included, also brought the initial findings on such an association shown in previous studies to a higher level of evidence. Moreover, in a CRC screening program, the need for a high standard of bowel cleanliness is crucial because the findings of the index colonoscopy will determine the interval for the follow-up colonoscopy.

It should be pointed out that a previous study demonstrated that an LFD adapted to diabetic patients, together with an educational intervention before colonoscopy, improved bowel cleanliness.²³

Fecal residue is composed from nonabsorbable fiber as well as dead cells, mucus, and bacteria. During the bowel preparation process, all that matter has to be removed from the colon. There are some explanations that may justify why patients on a LFD the day before the colonoscopy achieve better cleansing.

First, a strict CLD is difficult to follow and compliance may be suboptimal; nevertheless, we did not measure patient's compliance in study groups and we cannot confirm this hypothesis. Second, a strict CLD may impair bowel peristalsis, resulting in ineffective evacuation of fecal residue. In fact, because an LFD adds little fecal residue, another possible complementary explanation is that the total balance of fecal evacuation is improved with this diet.

Although efficacy is the leading factor in bowel preparation, patient tolerability is also important. Participants in the LFD group reported less hunger, perception of excessive volume intake, and nausea or vomiting, and better compliance with the laxative intake. In the setting of a screening colonoscopy, tolerability is a major concern because participants are asymptomatic, relatively young, and apparently healthy, and patient experience is important for both general uptake of the program and compliance with future follow-up colonoscopies.

We found no differences in other colonoscopy quality parameters, such as ADR and the cecal intubation rate, although a tendency toward a higher polyp detection rate, in particular, for distal polyps and adenomas, was observed. Note the high yield of ADR in our population, which is in accordance with other FIT-positive average screening population studies.²⁴ Several studies with a large sample size found that bowel cleanliness increased ADR, although the present study was underpowered to detect differences in ADR.^{25,26}

To our knowledge, this is the largest clinical trial evaluating a well-structured dietary intervention in bowel preparation for colonoscopy. Moreover, it is also the only clinical trial including a very homogeneous population from an organized CRC screening program.

Our study was not limitation-free. First, the single-center design of the study could limit the external validity of the results. Nevertheless, the selection criteria for this trial were not restrictive and the results may thus apply to any FIT-based screening program population. Furthermore, the present findings may not be generalizable to other clinical settings. We did not measure participant's compliance with the proposed diet. Finally, we used a non-validated questionnaire for symptoms, a common limitation in most studies on bowel preparation.

CONCLUSIONS

This trial showed that a normocaloric LFD the day before a screening colonoscopy achieves better results in terms of adequate colon preparation and tolerability than a CLD. We conclude that a LFD the day before colonoscopy should be considered the most effective approach to bowel preparation in CRC screening colonoscopy.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank as contributors all the registered nurses who participated in the study: Gemma Casals, Montserrat Bonilla and Ines Ibañez. We also thank as contributor Dr Agnès Fernández-Clotet who was involved in critical revision for intellectual content of the manuscript. We thank Christine O'Hara for review of the English version of the manuscript.

PROCOLON is a group of investigators conducting research in the frame of the Barcelona colorectal cancer screening program, and includes the following members: Rafael Abós-Herrández, Jaume Grau, Eva Abril, Marta Aldea, Cristina Álvarez, Marco Antonio Alvarez-Gonzalez, Montserrat Andreu, Isis Araujo, Josep M. Augé, Anna Aymar, Guillermo Bagaria, Francesc Balaguer, Xavier Bessa, Montserrat Bonilla, Andrea Burón, Sabela Carballal, Xavier Castells, Antoni Castells, Rosa Costa, Míriam Cuatrecasas, Maria Pellisé, Mercè Comas, Josep M. Dedeu, Imma Garrell, Maria Estrada, Jordi Gordillo, Rafael Guayta, Mar Iglesias, Leticia Moreira, Cristina Hernández, Laura Llovet, María López-Cerón, Francesc Macià, Lorena Moreno, Gemma Navarro, Teresa Ocaña, Mercè Pintanell, Àngels Pozo, Cristina Rodríguez, Teresa Puig, Faust Riu, Liseth Rivero-Sánchez, Maria Sala, Ariadna Sánchez, M. Francisca Murciano, Antoni Trilla, Agustín Seoane, Judit Sivilla, Anna Serradesanferm, Isabel Torà.

REFERENCES

1. Ko CW, Riffle S, Shapiro JA, et al. Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:648–656.
2. Holt EW, Yimam KK, Ma H, Shaw RE, Sundberg RA, Verhille MS. Patient tolerability of bowel preparation is associated with polyp detection rate during colonoscopy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23:135–140.

3. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2012;44:957–968.
4. Scott SR, Raymond PL, Thompson WO, Galt DJ. Efficacy and tolerance of sodium phosphates oral solution after diet liberalization. *Gastroenterol Nurs*. 2005;28:133–139.
5. Rapier R, Houston C. A prospective study to assess the efficacy and patient tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Gastroenterol Nurs*. 2006;29:305–308.
6. Park DI, Park SH, Lee SK, et al. Efficacy of prepackaged, low residual test meals with 4L polyethylene glycol versus a clear liquid diet with 4L polyethylene glycol bowel preparation: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:988–991.
7. Soweid AM, Kobeissy AA, Jamali FR, et al. A randomized single-blind trial of standard diet versus fiber-free diet with polyethylene glycol electrolyte solution for colonoscopy preparation. *Endoscopy*. 2010;42:633–638.
8. Melicharkova A, Flemming J, Vanner S, Hookey L. A low-residue breakfast improves patient tolerance without impacting quality of low-volume colon cleansing prior to colonoscopy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1551–1555.
9. Sipe BW, Fischer M, Baluyut AR, et al. A low-residue diet improved patient satisfaction with split-dose oral sulfate solution without impairing colonic preparation. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:932–936.
10. Stolpman DR, Solem CA, Eastlick D, Adlis S, Shaw MJ. A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:851–855.
11. Butt J, Bunn C, Paul E, Gibson P, Brown G. The White Diet is preferred, better tolerated, and non-inferior to a clear-fluid diet for bowel preparation: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:355–363.
12. Walter J, Francis G, Matro R, et al. The impact of diet liberalization on bowel preparation for colonoscopy. *Endosc Int Open*. 2017;5:E253–E260.
13. Burón A, Grau J, Andreu M, et al; en nombre del Grupo PRO-COLON. Colorectal Cancer Early Screening Program of Barcelona, Spain: indicators of the first round of a program with participation of community pharmacies [in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:141–146.
14. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 pt 2):620–625.
15. Clark BT, Protiva P, Nagar A, et al. Quantification of adequate bowel preparation for screening or surveillance colonoscopy in men. *Gastroenterology*. 2016;150:396–405.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
17. Cunningham E. Are low-residue diets still applicable? *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:960.
18. Vanhauwaert E, Matthys C, Verdonck L, De Preter V. Low-residue and low-fiber diets in gastrointestinal disease management. *Adv Nutr*. 2015;6:820–827.
19. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4:370–373.
20. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1528–1545.
21. Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme. *Gut*. 2017;66:270–277.
22. Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML. Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:499–507.e1.
23. Alvarez-Gonzalez MA, Flores-Le Roux JA, Seoane A, et al. Efficacy of a multifactorial strategy for bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy*. 2016;48:1003–1009.
24. Hilsden RJ, Bridges R, Dube C, et al. Defining benchmarks for adenoma detection rate and adenomas per colonoscopy in patients undergoing colonoscopy due to a positive fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1743–1749.
25. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:378–384.
26. Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:76–79.

5.2. Segundo estudio

Marco Antonio Álvarez-González, Miguel Ángel Pantaleón Sánchez, Belén Bernad Cabredo, Ana García-Rodríguez, Santiago Frago Larramona, Oscar Nogales, Pilar Díez Redondo, Ignasi Puig del Castillo, Cristina Romero Mascarell, Noemí Caballero, Iván Romero Sánchez-Miguel, Rocío Pérez Berbegal, Domingo Hernández Negrín, Gema Bujedo Sadornill, Alicia Pérez Oltra, Gemma Casals Urquiza, Jaume Amorós Martínez, Agustín Seoane Urgorri, Inés Ana Ibáñez Zafón, Antonio Z. Gimeno-García. *“Educational nurse-led telephone intervention shortly before colonoscopy as a salvage strategy after previous bowel preparation failure. A multicenter randomized trial”*, *Endoscopy*, publicado online el 17/6/2020. DOI <https://doi.org/10.1055/a-1178-9844>.

Educational nurse-led telephone intervention shortly before colonoscopy as a salvage strategy after previous bowel preparation failure: a multicenter randomized trial



Authors

Marco Antonio Alvarez-Gonzalez^{1,2,3}, Miguel Ángel Pantaleón Sánchez^{1,2}, Belén Bernad Cabredo⁴, Ana García-Rodríguez⁵, Santiago Frago Larramona⁶, Oscar Nogales⁷, Pilar Díez Redondo⁸, Ignasi Puig del Castillo⁹, Cristina Romero Mascarell¹⁰, Noemí Caballero¹¹, Iván Romero Sánchez-Miguel¹², Rocío Pérez Berbegal¹, Domingo Hernández Negrín¹³, Gema Bujedo Sadornill⁴, Alicia Pérez Oltra⁵, Gemma Casals Urquiza¹, Jaume Amorós Martínez¹⁴, Agustín Seoane Urgorri^{1,3}, Inés Ana Ibáñez Zafón¹, Antonio Z. Gimeno-García¹³

Institutions

- 1 Department of Digestive Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
- 2 Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- 3 IMIM, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain
- 4 Department of Digestive Diseases, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain
- 5 Department of Digestive Diseases, Hospital de Viladecans, Barcelona, Spain
- 6 Department of Digestive Diseases, Hospital Santa Bárbara, Soria, Spain
- 7 Department of Digestive Diseases, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain
- 8 Department of Digestive Diseases, Hospital del Rio Hortega, Valladolid, Spain
- 9 Department of Digestive Diseases, Altaia Xarxa Asistencial Universitaria de Manresa, Barcelona, Spain
- 10 Department of Digestive Diseases, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, Spain
- 11 Department of Digestive Diseases, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain
- 12 Department of Digestive Diseases, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain
- 13 Department of Digestive Diseases, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain
- 14 Open University of Catalonia, Barcelona, Spain

submitted 24.12.2019

accepted after revision 22.4.2020

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1178-9844>
 Published online: 2020 | Endoscopy
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0013-726X

Corresponding author

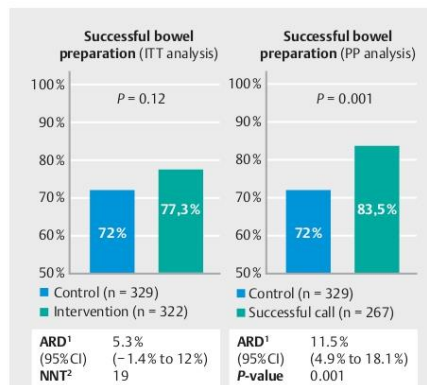
Marco A. Álvarez-González, MD, PhD, Department of Digestive Diseases, Hospital del Mar de Barcelona, Passeig Marítim de la Barceloneta, 25–29, 08003 Barcelona, Spain
 Fax: +34-93-2483254
marcoalgo@gmail.com

Table 1s, Appendix 1s

Online content viewable at:

<https://doi.org/10.1055/a-1178-9844>

GRAPHICAL ABSTRACT



Multicenter RCT:

657 patients with inadequate bowel preparation

We evaluated a **nurse-led education** by phone close to endoscopy appointment as a *salvage strategy* focused on these difficult-to-prepare patients.

Our reinforced education did not result in a significant improvement in bowel preparation.

In the 83% of cases where the patient was *contactable and received the intervention*, bowel preparation significantly improved.

¹ ARD, Absolute Risk Difference. ² NNT, Number Needed to Treat

ABSTRACT

Background The most important predictor of unsuccessful bowel preparation is previous failure. For those patients with previous failure, we hypothesized that a nurse-led educational intervention by telephone shortly before the colonoscopy appointment could improve cleansing efficacy.

Methods We performed a multicenter, endoscopist-blinded, randomized controlled trial. Consecutive outpatients with previous inadequate bowel preparation were enrolled. Both groups received the same standard bowel preparation protocol. The intervention group also received reinforced education by telephone within 48 hours before the colonoscopy. The primary outcome was effective bowel preparation according to the Boston Bowel Preparation Scale. Intention-to-treat (ITT) analysis included all randomized patients. Per-protocol analysis included patients who could be contacted by telephone and the control cases.

Results 657 participants were recruited by 11 Spanish hospitals. In the ITT analysis, there was no significant difference between the intervention and control groups in the rate of successful bowel preparation (77.3% vs. 72%; $P=0.12$). In the intervention group, 267 patients (82.9%) were contacted by telephone. Per-protocol analysis revealed significantly improved bowel preparation in the intervention group (83.5% vs. 72.0%; $P=0.001$).

Conclusion Among all patients with previous inadequate bowel preparation, nurse-led telephone education did not result in a significant improvement in bowel cleansing. However, in the 83% of patients who could be contacted, bowel preparation was substantially improved. Phone education may therefore be a useful tool for improving the quality of bowel preparation in those cases.

Introduction

The quality of bowel preparation represents a key factor affecting the efficacy of colonoscopy. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy recently raised the quality threshold for adequate bowel preparation to $\geq 90\%$ [1]. However, in clinical practice, between 20% and 30% of patients do not achieve successful bowel preparation [2]. Inadequate bowel cleansing results in harmful consequences, such as aborted procedures, missed lesions, diagnostic delays, and increased risks and healthcare costs [3,4]. A history of unsuccessful bowel preparation represents the most relevant predictor for inadequate bowel preparation [5]. A retrospective study showed that more than 23% of patients with previous inadequate bowel preparation also failed to achieve successful bowel cleansing in repeat procedures and could be considered a difficult-to-treat patient group [2,6,7]. Unfortunately, the best approach for patients with failed bowel preparation has not yet been determined [8].

Modifiable and nonmodifiable factors affect the quality of bowel preparation. Among the modifiable risk factors, patient adherence to instructions plays a leading role in achieving adequate bowel cleansing [9]. Few medical explorations require so rigorous and complex a preparation as bowel cleansing, so it may be considered a major barrier for some patients undergoing colonoscopy [10].

In recent years, multiple strategies to reinforce patient education have demonstrated improved bowel cleansing quality, such as visual aids, face-to-face sessions, telephone and short message service (SMS) communications, and smartphone and social media applications [11–13]. International guidelines [8, 14] recommend the use of enhanced instructions for bowel preparation, although there is no consensus on which educational tool is the best or how to implement it. Furthermore, there are no studies that specifically address the usefulness of repeated instructions in patients after previous bowel preparation failure; reinforced education for bowel preparation may represent an effective tool to improve compliance with instructions in these patients.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a nurse-led educational intervention by telephone shortly before the colonoscopy appointment as a salvage strategy to improve bowel cleansing after previous bowel preparation failure.

Methods

Study design

A prospective, multicenter, endoscopist-blinded, randomized controlled trial (RCT) was conducted to determine whether an educational intervention may increase bowel preparation success after previous bowel preparation failure. The study was performed between January 2017 and June 2018, and was conducted in 11 tertiary hospitals in Spain, with the Hospital del Mar of Barcelona being the coordinating center. The study protocol was approved by the ethics committee of the coordinating center (6605/I) and the recruiting centers. We followed the Declaration of Helsinki ethical guidelines and registered the study protocol at ClinicalTrials.gov (NCT03055689). Written informed consent was obtained from all enrolled patients.

Study population, treatment allocation, and masking

Consecutive outpatients aged 18–85 years with previous inadequate bowel cleansing according to the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) [15] were invited to participate. We included patients with any indication for colonoscopy, such as surveillance, diagnosis, and screening. Exclusion criteria included the inability to follow instructions or to use a telephone, including hearing problems, unwillingness to participate, severe renal impairment, active inflammatory bowel disease, pregnancy or breastfeeding.

Consenting patients were randomized into blocks of six individuals in each center using a computer-generated block randomization table with a 1:1 allocation rate to the control group and the intervention group. A colonoscopy appointment was scheduled for within 3 months. A research nurse provided bow-

el preparation instructions and self-administered questionnaires. The patients were asked to provide at least two telephone numbers for themselves or their family members so that the nurses could contact them. In all cases, the nurse-led education was always addressed to the patient directly.

Skilled endoscopists (> 1000 colonoscopies each) who were blinded to the randomization rated the bowel cleansing using the BBPS. Before starting the study, all endoscopists underwent a calibration exercise to improve consensus and minimize inter-observer variability. All colonoscopies were performed under deep sedation. Following guideline recommendations, sedation was administered by a gastroenterologist, or by an anesthesiologist in patients with risk factors [16].

Standard bowel preparation protocol

Both groups received the same bowel preparation protocol based on international guideline recommendations [14, 17]. First, all participants received standard education, which consisted of a face-to-face visit by an endoscopy nurse who provided verbal and written instructions detailed in a booklet. The booklet was the same for all centers and was written in plain language and with some pictures to facilitate the understanding of the instructions. Second, a low-fiber diet was implemented 7 days before the colonoscopy, as this diet has been shown to be better tolerated and may be more effective than a clear liquid diet [18]. We also recommended a discontinuation of oral iron treatment 7 days before the colonoscopy. Finally, a split-dose laxative regimen was instructed, with the second dose starting 5 hours before the colonoscopy. A total of 4L of polyethylene glycol (PEG) was chosen as the laxative, according to a previous publication [19].

Reinforced educational intervention

In addition to the standard bowel preparation protocol, the intervention group received reinforced education via a nurse-led telephone call within 24–48 hours prior to the colonoscopy appointment. To ensure consistency of the intervention, all calls were centralized at the coordinating center (Hospital del Mar de Barcelona) and were conducted by two trained endoscopy nurses.

The main purpose of the telephone intervention was to reinforce the instructions of the bowel preparation based on three aims: 1) to ensure compliance with the low-fiber diet and the laxative intake protocol in terms of both timing and dose; 2) to emphasize the importance of properly performing the bowel preparation protocol to guarantee adequate visualization and detection of concerning lesions; and 3) to clarify any patient doubts about the bowel preparation protocol. The content of the call was the same as the standard education given in the booklet to both groups (see **Appendix 1s** in the online-only supplementary material).

Outcome measures

The primary outcome was the rate of successful bowel preparation, as measured by the BBPS [20]. Success was defined as all colon segments scoring ≥ 2 points. Missing efficacy data due to nonattendance at the colonoscopy appointment were imputed as bowel preparation failures. In patients with partial co-

lectomy or an incomplete colonoscopy due to a stricture, bowel preparation success was defined when all evaluable segments had ≥ 2 points. Similarly, bowel preparation failure was recorded when one or more segments had a rating < 2 points.

Secondary end points included the BBPS scale for patients in whom the colonoscopy was performed, complete colonoscopy rate, overall and proximal (to the splenic flexure) colon lesions detected, such as adenomas and serrated lesions. Additional secondary outcomes, which were planned a priori but not listed in the registered protocol at ClinicalTrials.gov, were attendance at the colonoscopy appointment, adherence to the diet and laxative intake, cancer, mean adenoma per patient, and adenomas or serrated lesions in the distal colon.

Data collection

We recorded variables known to potentially impact bowel cleansing [2, 7, 21, 22]. Before the colonoscopy, all participants completed self-administered questionnaires relating to the diet and laxative intake protocol.

At the colonoscopy appointment, an investigator collected the questionnaires. After the procedure, endoscopists, who were blinded to the intervention allocation, registered the bowel cleansing quality and any relevant information regarding detected lesions. Research electronic data capture (REDCap), a secure web application, was used to collect and manage all data collected from the 11 hospitals.

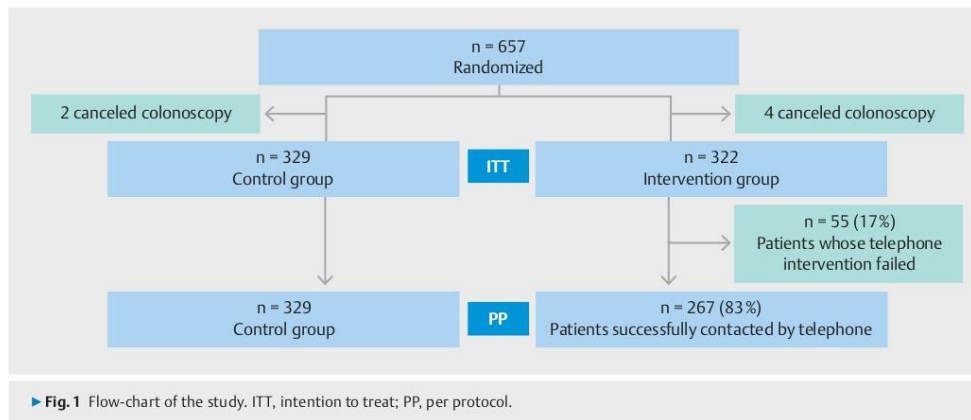
Statistical analysis

The sample size was estimated to demonstrate the superiority of the educational intervention. Using an estimated bowel preparation success rate of 70% for the control group, we calculated a 10% improvement with the intervention, with an α -risk of 0.05, 80% power, and a dropout rate of 10%, resulting in 326 patients per arm.

The intention-to-treat (ITT) analysis included all randomized patients. The per-protocol analysis compared outcomes in patients who were successfully contacted by telephone and the control group.

Three post-hoc analyses were conducted. First, we analyzed bowel preparation success according to several risk factors; Bonferroni correction was performed for significant *P* values. Second, we analyzed telephone contact availability in the intervention group. Finally, an economic analysis was developed to quantify the direct costs of the telephone intervention compared with the cost of an unsuccessful bowel preparation. The average cost of the telephone intervention was based on the 2019 Hospital del Mar collective agreement. The hourly cost of a trained nurse was €33. We assumed that an unsuccessful bowel preparation in a public health system would result in the loss of opportunity for a valid colonoscopy. The cost of a colonoscopy was obtained from the Public Health System of Catalonia [23] and was estimated to be in €320.

The qualitative variables were compared between groups by the Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test if applicable. Continuous variables are expressed as the means with 95% confidence intervals (CIs) and were compared using Student's *t* test. Two-tailed *P* values of < 0.05 were considered statistically



significant. Stata software version 15.1 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) was used by our research statistician to perform the analysis.

Results

Patient characteristics

A total of 657 outpatients with previous inadequate bowel preparation were recruited. After randomization, six patients canceled their colonoscopy appointment. Finally, 329 individuals in the control group and 322 in the intervention group were included in the ITT analysis. The research nurses successfully contacted 267 (82.9%) patients in the telephone group and these patients were included in the per-protocol analysis (► **Fig. 1**).

Comparison of the baseline characteristics between the control and intervention groups showed an imbalance in the American Society of Anesthesiologists score, with more class I patients in the control group. There were no significant differences between the two groups in terms of the initial failed colonoscopy (► **Table 1**). The median waiting time from the scheduling visit to the colonoscopy was 30 days in both groups.

Primary outcome

In the ITT analysis, the rate of successful bowel preparation was not significantly higher in the telephone group than in the control group (77.3% vs. 72.0%; $P=0.12$); the absolute risk difference (ARD) was 5.3% (95%CI -1.4% to 12.0%) and the number needed to treat (NNT) was 18.9 cases (► **Table 2**).

The per-protocol analysis revealed a significantly higher bowel preparation success rate in the intervention group (83.5% vs. 72.0%; $P=0.001$), with an ARD of 11.5% (95%CI 4.9% to 18.1%) (► **Table 2**).

Secondary outcomes

In the ITT analysis, there were no significant differences between the groups in the colonoscopy attendance rate. Bowel cleansing adequacy in patients who underwent colonoscopy

was not significantly different between the groups for all three colon segments or in the right colon, but there was a trend toward better cleansing adequacy in the transverse and left colon in the telephone group. There was also a trend toward a better complete colonoscopy rate in the telephone group. There were no differences in adherence to the diet, laxative intake or the interval between the last dose and the colonoscopy between the groups (► **Table 2**).

In the per-protocol analysis, there was significantly better colonoscopy attendance in the telephone group. Segmental bowel cleansing was significantly better in the left colon, and there was a trend toward more adequate cleansing globally and in the right and transverse colon. There was also a significantly higher rate of a complete colonoscopy.

There were no differences in the adenoma detection rate, but there were more patients with multiple adenomas and serrated lesions in the telephone group (► **Table 3**). There was also a trend toward a higher distal adenoma detection rate and mean adenoma per patient in the telephone group (► **Table 3**).

For patients randomized to the intervention group, we compared patients who were successfully contacted with those who were impossible to reach (**Table 1s**). There were no significant differences in their baseline characteristics.

Analysis of bowel preparation success according to several risk factors revealed that the telephone intervention was particularly effective when the indication for the colonoscopy was symptoms. In contrast, we could not show any improvement in patients with diabetes mellitus, constipation or without abdominal or pelvic surgery (► **Table 4**).

Regarding the cost-effectiveness analysis, the mean duration of the telephone intervention was 8.1 minutes. The mean cost of the nurse-led telephone intervention was €5.1, including 15% of nonpersonnel costs. Considering an NNT of 18.9 telephone calls to prevent one bowel preparation failure, €96 would be spent in preventing one failure. Therefore, the implementation of the nurse-led telephone education would be cost-effective, saving €224 per bowel preparation failure.

► Table 1 Baseline characteristics of the patients regarding the initial failed colonoscopy.

Variable	Control (n=329)	Telephone (n=322)	P value
Interval, median (IQR), days	30 (44.5)	30 (39)	0.92
Age, median (IQR), years	63.7 (17.6)	64.4 (15.7)	0.38
Male sex, n (%)	185 (56.2)	179 (55.6)	0.87
BMI, median (IQR)	27.1 (5.3)	26.7 (7.1)	0.93
Diabetes mellitus, n (%)	79 (24.0)	61 (18.9)	0.12
Abdominal/pelvic surgery, n (%)	138 (41.9)	135 (41.9)	0.99
Partial colectomy, n (%)	35 (10.6)	30 (9.3)	0.52
Constipation, n (%)	123 (37.4)	125 (38.8)	0.78
Tricyclic antidepressants, n (%)	28 (8.5)	32 (9.9)	0.53
Calcium blockers, n (%)	27 (8.2)	20 (6.2)	0.33
Opiates, n (%)	14 (4.3)	17 (5.3)	0.54
Illiteracy, n (%)	7 (2.1)	6 (1.9)	0.81
ASA class, n (%)			0.04
▪ I	133 (40.4)	100 (31.1)	
▪ II	171 (52.0)	193 (59.9)	
▪ III	25 (7.6)	29 (9.0)	
Indication, n (%)			0.81
▪ Screening	87 (26.4)	85 (26.4)	
▪ Surveillance	96 (29.2)	95 (29.5)	
▪ Diagnostic	145 (44.1)	142 (44.1)	
Referring physician, n (%)			0.31
▪ Gastroenterologist	76 (23.1)	74 (23.0)	
▪ Primary care	187 (56.8)	199 (61.8)	
▪ Other specialties	65 (19.8)	49 (15.2)	
First colonoscopy, n (%)	143 (43.5)	155 (48.1)	0.13
Laxative, n (%)			0.51
▪ MCSP	94 (28.6)	87 (27.0)	
▪ PEG + ascorbate, 2 L	99 (30.1)	82 (25.5)	
▪ PEG, 4 L	128 (38.9)	143 (44.4)	
Dosing, n (%)			0.72
▪ Split dose 2 days	208 (63.2)	207 (64.3)	
▪ Split dose same day	33 (10.0)	28 (8.7)	
▪ Day before	85 (25.8)	86 (26.7)	
Interval ≤ 5 hours, n (%)	174 (52.9)	164 (50.9)	0.53
Instructions, n (%)			0.56

► Table 1 (Continuation)

Variable	Control (n=329)	Telephone (n=322)	P value
▪ Oral	30 (9.1)	31 (9.6)	
▪ Written	184 (55.9)	183 (56.8)	
▪ Oral and written	112 (34.3)	108 (33.5)	
Morning schedule, n (%)	235 (71.4)	216 (67.1)	0.30
Medical education provider, n (%)			0.54
▪ Nurse	93 (28.3)	87 (27.0)	
▪ Physician	101 (30.7)	104 (32.3)	
▪ Secretary	133 (40.4)	131 (40.7)	
Complete colonoscopy rate, n (%)	170 (51.7)	165 (51.2)	0.91

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiologists; MCSP, magnesium citrate plus sodium picosulfate; PEG, polyethylene glycol.
Medical conditions associated with poor bowel cleansing but affecting <5% of patients (cirrhosis, stroke, severe renal impairment, Parkinson disease or dementia) are not represented.

Discussion

This is the first multicenter trial to assess an educational intervention for improving bowel preparation in patients at high risk of poor bowel cleansing. In the whole group (ITT analysis), a telephone interview conducted by a trained nurse 24–48 hours before the colonoscopy did not show any significant benefit in bowel preparation quality in patients with previous bowel preparation failure. However, in patients who could actually be contacted by telephone and who received the educational intervention (per-protocol analysis), bowel preparation success increased by 11.5%.

Two previous single-center RCTs investigated educational reinforcement by telephone. Liu et al. [11] demonstrated that telephone re-education on the day before the colonoscopy increased the rate of adequate bowel preparation (70.3% vs. 81.6%; $P = 0.001$). Another RCT showed that educational intervention by telephone or SMS prior to colonoscopy improved bowel preparation in both groups compared with controls [12], without differences between the two interventions. Unlike these two RCTs, it is important to note that the present study included only patients who had previous unsuccessful bowel preparation, which has been identified as the most significant factor predicting poor bowel preparation, making our patients a truly difficult-to-prepare population. This could also explain the low telephone contact rate. In addition, our patients had higher rates of nonmodifiable risk factors for poor bowel preparation than the other studies, which included a nonselected population. Therefore, our intervention may be considered as a salvage strategy for difficult-to-prepare patients, and the apparent negative results of the intervention could be determined by the characteristics of the included sample [6].

► **Table 2** Outcome measures in the intention-to-treat and per-protocol analyses.

Variable	Control (n=329)	Telephone (n=322)	ARD (95%CI)	P value
Successful bowel preparation, n/N (%)				
▪ ITT	237/329 (72.0)	249/322 (77.3)	5.3 (-1.4 to 12.0)	0.12
▪ PP	237/329 (72.0)	223/267 (83.5)	11.5 (4.9 to 18.1)	0.001
Colonoscopy attendance, n/N (%)				
▪ ITT	302/329 (91.8)	303/322 (94.1)	2.3 (-1.6 to 6.2)	0.25
▪ PP	302/329 (91.8)	263/267 (98.5)	6.7 (3.4 to 10.0)	0.001
BBPS score ≥ 2 in all segments, n/N (%)				
▪ ITT	237/302 (78.5)	249/303 (82.2)	3.7 (-2.6 to 10.0)	0.25
▪ PP	237/302 (78.5)	223/263 (84.8)	6.3 (0.0 to 12.7)	0.05
Right colon BBPS score ≥ 2, n/N (%)				
▪ ITT	235/284 (82.7)	242/284 (85.2)	2.5 (-3.6 to 8.5)	0.42
▪ PP	235/284 (82.7)	218/248 (87.9)	5.2 (-0.8 to 11.1)	0.10
Transverse colon BBPS score ≥ 2, n/N (%)				
▪ ITT	255/290 (87.9)	269/291 (92.4)	4.5 (-0.3 to 9.3)	0.07
▪ PP	255/290 (87.9)	235/253 (92.9)	5 (0.0 to 9.9)	0.05
Left colon BBPS score ≥ 2, n/N (%)				
▪ ITT	259/301 (86.0)	274/303 (90.4)	4.4 (-0.7 to 9.5)	0.10
▪ PP	259/301 (86.0)	242/263 (92.0)	6 (0.9 to 11.1)	0.03
Complete colonoscopy, n/N (%)				
▪ ITT	265/302 (87.7)	280/303 (92.4)	4.7 (-0.1 to 9.4)	0.06
▪ PP	265/302 (87.7)	244/263 (92.8)	5 (0.2 to 9.9)	0.046
Adherence to low-fiber diet, n/N (%)				
▪ ITT	264/300 (88.0)	256/302 (84.8)	-3.2 (-8.7 to 2.2)	0.25
▪ PP	264/300 (88.0)	222/262 (84.7)	-3.3 (-9.0 to 2.4)	0.26
Laxative intake >75%, n/N (%)				
▪ ITT	294/301 (97.7)	296/300 (98.7)	1 (-1.1 to 3.1)	0.36
▪ PP	294/301 (97.7)	256/260 (98.5)	0.8 (-1.5 to 3.1)	0.50
Interval* <5 hours, n/N (%)				
▪ ITT	232/277 (83.8)	238/276 (86.2)	2.5 (-3.5 to 8.4)	0.42
▪ PP	232/277 (83.8)	206/237 (86.9)	3.2 (-2.9 to 9.3)	0.31

ARD, absolute risk difference; CI, confidence interval; ITT, intention-to-treat population; PP, per-protocol population; BBPS, Boston Bowel Preparation Score.
* Interval refers to the interval between the start of the last laxative intake and the colonoscopy.

The abovementioned studies have several flaws. First, a strikingly low rate of adequate bowel cleansing in both the control and intervention groups was found [11] compared with large prospective studies in unselected populations [24]. Second, regular instructions provided by a nurse and colonoscopy in such a short time frame raises concerns about the quality of the standard education [11]. Third, these studies were focused on patients at low risk of poor bowel preparation, such as a screening population, which probably benefits less from this

type of intervention. Fourth, the studies lacked important information such as the nonattendance rate or the contact rate for the telephone intervention. Finally, the results may not be extrapolated to Western populations, and the single-center settings prevent external validation.

Inadequate bowel preparation is a major burden requiring innovative solutions. In our trial, we decided to include a number of measures that have proven efficacy in bowel cleansing, such as split dosing, a short interval between the final laxative

Table 3 Detected lesions.

Variable	Control (n=329)	Telephone (n=322)	P value
Mean adenoma per patient (95%CI)			
▪ ITT	0.84 (0.66 to 1.03)	1.14 (0.89 to 1.4)	0.07
▪ PP	0.84 (0.66 to 1.03)	1.1 (0.84 to 1.35)	0.11
Overall adenoma detection rate, n/N (%)			
▪ ITT	117/302 (38.7)	130/303 (42.9)	0.30
▪ PP	117/302(38.7)	116/263 (44.1)	0.20
Proximal adenoma detection rate, n/N (%)			
▪ ITT	78/302 (25.8)	94/303 (31.0)	0.16
▪ PP	78/302 (25.8)	85/263 (32.3)	0.09
Distal adenoma detection rate, n/N (%)			
▪ ITT	62/302 (20.5)	82/303 (27.1)	0.06
▪ PP	62/302 (20.5)	71/263 (27.0)	0.07
Multiple adenoma (≥ 3), n/N (%)			
▪ ITT	29/302 (9.6)	45/303 (14.9)	0.049
▪ PP	29/302 (9.6)	39/263 (14.8)	0.06
Overall serrated detection rate, n/N (%)			
▪ ITT	27/302 (8.9)	45/303 (14.9)	0.03
▪ PP	27/302 (8.9)	40/263 (15.2)	0.02
Invasive neoplasia, n/N (%)			
▪ ITT	5/302 (1.7)	6/303 (2.0)	0.77
▪ PP	5/302 (1.7)	5/263 (1.9)	0.83

CI, confidence interval; ITT, intention-to-treat population; PP, per-protocol population.

dose and the colonoscopy, and specific verbal and written instructions explaining the bowel preparation. We chose 4L of PEG rather than low-volume PEG, following the evidence from a recent RCT in patients with bowel preparation failure [19]. Furthermore, pump irrigation, which has been proven effective for increasing bowel cleansing [25], was included for all patients in the trial. Although other approaches may be considered, such as additional laxative intake the same day or the next day following the examination, or the administration of enemas through the colonoscope, the implementation of these strategies in clinical practice is limited by scheduling problems.

Despite the heterogeneity of the interventions for reinforcing medical education before colonoscopy, in general they have been shown to improve cleansing quality [26]. In our study, we applied our best knowledge to deliver instructions at the colonoscopy request time, such as a clearly written leaflet and a nurse-led face-to-face interview to individualize bowel preparation. In addition, the telephone interview shortly before the colonoscopy appointment was conducted by an experienced nurse because it allows direct bidirectional communication that may increase the comprehension and adherence to in-

structions. The timing of the telephone call shortly before the colonoscopy appointment was chosen because laxative intake and dosing are the most important factors affecting the quality of bowel preparation [27]. Telephone intervention planned well in advance of the colonoscopy may have increased the adherence to the recommended diet. However, recent studies have shown that diet restrictions are not so important in increasing bowel preparation effectiveness [18, 28], and the reminder about laxative intake may fade over time.

A face-to-face visit to educate patients may be at least as effective, if not better than a telephone call. However, visits require more resources, are more rigid in terms of patient and nurse availability, and have more scheduling limitations. These issues would probably make a face-to-face intervention more expensive and more difficult to implement than a telephone call. In our trial, an initial face-to-face visit was required in order to conduct the RCT. During this visit, the investigators educated patients regarding bowel preparation instructions. Such education, given by experienced investigators, may have reduced the potential benefit of the telephone intervention.

As expected, we found that the benefit of this telephone intervention was limited to those patients who could be contacted, with a positive effect on cleansing quality overall and per segment; 17% of the patients could not be contacted and thus did not benefit. We did not find significant differences in the baseline characteristics between patients who were contacted and those who were not. However, information about the socioeconomic status that may have influenced the applicability of the telephone intervention was not analyzed.

The telephone intervention was particularly effective in patients who were referred for symptoms, whereas there was no significant benefit in screening or surveillance patients. It is well known that the baseline bowel preparation success rate is higher in patients referred for screening colonoscopy, as these patients usually have fewer comorbid conditions. The past experience of patients undergoing surveillance colonoscopy could also affect their baseline adherence to bowel preparation instructions, reducing the benefit of the telephone intervention [24].

In the present study, more patients with multiple adenomas (≥ 3) and more serrated lesions were detected in the intervention group. These findings may be explained by the better bowel cleansing found in the per-protocol analysis in the transverse and left colon segments and more complete colonoscopies in the telephone group. It is also worth mentioning that the lesions detected in the colonoscopy, including 11 cancers (1.7%), had been missed during the index colonoscopy. It is important to note that poor bowel cleansing prevents both complete colonoscopy and mucosal visualization in the explored colon. These results illustrate the importance of repeating colonoscopies in cases of inadequate cleansing [29].

Another aspect is that the cost-effectiveness analysis revealed that the nurse-led telephone education was cost-saving.

Our study has several strengths. First, it is the first RCT to evaluate an educational intervention in patients with a high risk of poor bowel preparation. Second, the multicenter design favors the generalization of the results. Third, we used the BBPS, which is the most thoroughly validated scale for evaluat-

► **Table 4** Bowel preparation success by subgroups of risk factors.

Variable	Control, n/N (%)	Telephone, n/N (%)	ARD (95%CI)	LR*	Corrected P value
Diabetes mellitus				4.85	0.35
▪ Yes	52/79 (65.8)	42/61 (68.9)	3 (-12.6 to 18.0)		
▪ No	185/250 (74.0)	207/261 (79.3)	5.3 (-2.0 to 12.6)		
Abdominal/pelvic surgery				5.08	0.32
▪ Yes	99/138 (71.7)	96/135 (71.1)	-0.6 (-11.3 to 10.0)		
▪ No	138/191 (72.3)	153/187 (81.8)	9.6 (1.1 to 17.9)		
Constipation				6.8	0.13
▪ Yes	83/123 (67.5)	89/125 (71.2)	3.7 (-7.7 to 15.0)		
▪ No	153/202 (75.7)	159/196 (81.1)	5.4 (-2.7 to 13.4)		
Indication				17.22	0.007
▪ Screening	71/87 (81.6)	71/85 (83.5)	1.9 (-9.6 to 13.3)		
▪ Surveillance	76/96 (79.2)	71/95 (74.7)	-4.4 (-16.3 to 7.5)		
▪ Symptoms	89/145 (61.4)	107/142 (75.4)	14 (3.2 to 24.3)		

ARD, absolute risk difference; CI, confidence interval; LR, likelihood ratio.
* Chi-squared test.

ing the quality of bowel preparation, allowing comparisons between studies. Fourth, we provided a telephone noncontact rate, which measured the applicability of the intervention. Finally, to our knowledge, the best bowel cleansing recommendations (not including the telephone intervention material) were provided to all included patients in the trial. This multifactorial approach has previously been shown to be beneficial [30]. In that sense, we may consider that in patients with a past history of poor bowel cleansing, it would be difficult to exceed the rate of 85 % successful cleansing.

Our study has some limitations. First, the educational intervention only had a positive effect when patients were successfully contacted by telephone. However, this fact is also proof of the benefit of such an intervention. Second, to standardize the intervention, we centralized all telephone calls at the coordinating center in Barcelona. However, we believe that from a pragmatic point of view, this intervention should be performed by local centers. In any case, it is interesting to note that this contact rate (83%) was similar to another single-center study from our group [31]. Third, some secondary outcomes were planned a priori but were not listed in the registered protocol at ClinicalTrials.gov. Fourth, bowel stenosis may have been considered as an exclusion criterion as it may impair bowel cleansing; however, only two colonoscopies were incomplete due to malignant stenosis. Fifth, patients with colonoscopy appointment on Mondays were contacted on Fridays (72 hours before the colonoscopy). This situation may have influenced the contact rate. Sixth, the positive impact of our educational intervention was mainly because of the increase in the attendance rate and not because of significantly better bowel cleansing. Although reminder tools could deliver similar benefits in the general population and be cost-effective [12], it is unclear whether

the same effect is achieved in difficult-to-prepare patients. It would be interesting to investigate whether the combination of a telephone call and an SMS as a backup contact method would increase the attendance rate. Finally, we might also face a "ceiling effect" where reinforced education may not improve the bowel preparation efficacy over a threshold, particularly in patients with impaired bowel peristalsis.

In conclusion, this multicenter trial showed that a nurse-led telephone educational intervention within 48 hours before colonoscopy did not reach a significant increase in bowel preparation success in patients with previous failure. However, in the 83% of patients who were contactable and received the intervention, the bowel preparation success rate was substantially improved.

Acknowledgments

This paper was presented as an oral presentation at the endoscopy annual meeting of the Sociedad Española de Endoscopia Digestiva 2019, Alicante, Spain. It was also presented as an oral presentation at the gastrointestinal annual meeting of the Asociación Española de Gastroenterología 2019, Madrid, Spain. Finally, it was presented as a poster at United European Gastroenterology Week (UEGW) 2019, Barcelona, Spain.

This study was supported by grants from the Asociación Española de Gastroenterología and the Societat Catalana de Digestologia. The authors gratefully acknowledge the valuable contributions from all registered nurses who participated in the study: Roberto Borja Manzanares, Cristina Lao, Mariluz Mestre, and Montserrat Cornet. In addition, we express our gratitude to Springer Nature for editorial assistance. We also show our appreciation to both Lluís Mateu Castell and Marc Alegret Antonijuan for their collaboration in the study by collecting data. Finally, we thank

Francesc Cots Reguant for his help with the cost-effectiveness analysis.

Competing interests

Marco Antonio Álvarez-González has received honoraria from Norgine Ltd. for advisory board attendance, speaking and teaching and from Casen-Recordati for speaking and teaching.

Clinical trial

Trial Registration: ClinicalTrials.gov | Registration number (trial ID): NCT03055689 | Type of study: prospective, randomized, multi-center study

References

- [1] Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *United Eur Gastroenterol J* 2017; 5: 309–334
- [2] Mahmood S, Farooqui SM, Madhoun MF. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 819–826
- [3] Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1714–1723
- [4] Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR et al. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1696–1700
- [5] Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 781–794
- [6] Ben-Horin S, Bar-Meir S, Avidan B. The outcome of a second preparation for colonoscopy after preparation failure in the first procedure. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 626–630
- [7] Ness RM, Manam R, Hoen H et al. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1797–1802
- [8] Hassan C, East J, Radaelli F et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – update 2019. *Endoscopy* 2019; 45: 142–155
- [9] Lebwohl B, Wang TC, Neugut AI. Socioeconomic and other predictors of colonoscopy preparation quality. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2014–2020
- [10] Jones RM, Woolf SH, Cunningham TD et al. The relative importance of patient-reported barriers to colorectal cancer screening. *Am J Prev Med* 2010; 38: 499–507
- [11] Liu X, Luo H, Zhang L et al. Telephone-based re-education on the day before colonoscopy improves the quality of bowel preparation and the polyp detection rate: a prospective, colonoscopist-blinded, randomised, controlled study. *Gut* 2014; 63: 125–130
- [12] Lee YJ, Kim ES, Choi JH et al. Impact of reinforced education by telephone and short message service on the quality of bowel preparation: a randomized controlled study. *Endoscopy* 2015; 47: 1018–1027
- [13] Guo X, Yang Z, Zhao L et al. Enhanced instructions improve the quality of bowel preparation for colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 90–97.e6
- [14] Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1528–1545
- [15] Clark BT, Protiva P, Nagar A et al. Quantification of adequate bowel preparation for screening or surveillance colonoscopy in men. *Gastroenterology* 2016; 150: 396–405
- [16] Dumonceau J-M, Riphaus A, Schreiber F et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline – updated June 2015. *Endoscopy* 2015; 47: 1175–1189
- [17] Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142–150
- [18] Alvarez-Gonzalez MA, Pantaleon MA, Flores-Le Roux JA et al. Randomized clinical trial: a normocaloric low-fiber diet the day before colonoscopy is the most effective approach to bowel preparation in colorectal cancer screening colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 491–497
- [19] Gimeno-García AZ, Hernandez G, Aldea A et al. Comparison of two intensive bowel cleansing regimens in patients with previous poor bowel preparation: a randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 951–958
- [20] Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 686–692
- [21] Gimeno-García AZ, Baute JL, Hernandez G et al. Risk factors for inadequate bowel preparation: a validated predictive score. *Endoscopy* 2017; 49: 536–543
- [22] Dik VK, Moons LMG, Hüyük M et al. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 665–672
- [23] Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya ORDRE SLT/165/2018. contraprestació de l'atenció hospitalària i especialitzada; 2018: Available from: <https://portal.dogc.gencat.cat/utills/EADOP/PDF/7723/1697258.pdf> 1–10
- [24] Mangas-Sanjuan C, Santana E, Cubiella J et al. Variation in colonoscopy performance measures according to procedure indication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1216–1223.e2
- [25] Rigaux J, Juriens I, Devière J. A novel system for the improvement of colonic cleansing during colonoscopy. *Endoscopy* 2012; 44: 703–706
- [26] Hernández G, Gimeno-García AZ, Quintero E. Estrategias para optimizar la calidad de la limpieza colónica. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 42: 326–338
- [27] Radaelli F, Paggi S, Hassan C et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme. *Gut* 2017; 66: 270–277
- [28] Gimeno-García AZ, de la Barreda Heuser R, Reygosa C et al. Impact of a 1-day versus 3-day low-residue diet on bowel cleansing quality before colonoscopy: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019; 51: 628–636
- [29] Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T et al. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1197–1203
- [30] Alvarez-Gonzalez MA, Flores-Le Roux AA, Seoane A et al. Efficacy of a multifactorial strategy for bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2016; 48: 1003–1009
- [31] Seoane Urgorri A, Font Lagarriga X, Pérez Berbegal R et al. Educational telephone intervention by endoscopy nurse. Impact on the adherence of outpatient colonoscopy. *Endoscopy* 2019; 51: (Suppl. 04): S125

6. RESULTADOS

6.1. Primer estudio

- La tasa de colonoscopias con limpieza intestinal adecuada fue significativamente mayor en el grupo con régimen basado en una DBF (95.7 %) frente al grupo que siguió una DLC (89.1 %).
- Solo el grupo con régimen basado en una DBF logró alcanzar la proporción de colonoscopias con limpieza adecuada superior al mínimo establecido para cribado (> 90 %), acorde a las guías clínicas internacionales.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la limpieza intestinal según el segmento colónico, ni en la tasa de colonoscopias completa ni tampoco en la tasa de detección de lesiones.
- El grupo con régimen basado en una DBF exhibió una mejor tolerancia al proceso de preparación previo a la colonoscopia: parámetros como el hambre, percepción de volumen ingerido de laxante, así como la presencia de náuseas/vómitos, fue significativamente menor en el grupo con régimen basado en una DBF frente al grupo que siguió una DLC.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al analizar la aceptabilidad del régimen dietario establecido.
- La proporción de pacientes que completaron una ingesta superior al 75 % fue significativamente mayor en el grupo con régimen basado en una DBF (88 %) frente al grupo que recibió una DLC (78 %).

6.2. Segundo estudio

- Se reclutaron un total de 657 pacientes ambulatorios que previamente habían fracasado a la preparación intestinal. Las enfermeras lograron contactar telefónicamente con éxito en el 83 % de los pacientes tributarios de intervención educativa, los cuales fueron incluidos en el análisis por protocolo (PP).
- En el análisis por intención de tratamiento (ITT), la tasa de colonoscopias con preparación intestinal eficaz no fue significativamente superior en el grupo que recibió una intervención telefónica previo a la colonoscopia, frente al grupo control (72 % vs. 77.3 %, $p = 0.12$), con un incremento del 5.3 % y un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 19 casos. El análisis PP, reveló que la tasa de colonoscopias con preparación intestinal eficaz sí fue significativamente superior en el grupo que recibió una intervención telefónica frente al grupo control (72 % vs. 83.5 % $p = 0.001$), con un incremento del 11.4 %.
- En términos de comparecencia a la colonoscopia, en el análisis ITT no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (91.8 % vs. 94.1 %, $p = 0.25$). Sin embargo, el análisis PP reveló una tasa significativamente superior de comparecencia en el grupo que recibió la intervención telefónica respecto al grupo control (91.8 % vs. 98.5 %, $p = 0.001$).
- El grupo que recibió la intervención telefónica educativa logró una proporción de colonoscopias completas significativamente superior frente al grupo control, dentro del análisis PP (87.7 % vs. 92.8 %, $p = 0.046$).
- Respecto a la limpieza intestinal, en el análisis ITT no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en términos globales (78.5 % vs. 82.2 %, $p = 0.25$). Al analizar los segmentos de manera individual, el grupo que recibió la intervención telefónica mostró una tendencia a presentar una mejor limpieza en el colon transversal (87.9 % vs.

92.4 %, $p = 0.068$) e izquierdo (86 % vs. 90.4 %, $p = 0.09$), frente al grupo control. Dentro del análisis PP, la limpieza intestinal en el colon izquierdo fue significativamente superior en grupo que recibió la intervención telefónica frente al grupo control (86 % vs. 92 %, $p = 0.03$), así como una tendencia a presentar una limpieza más adecuada a nivel global (78.5 % vs. 84.8 %, $p = 0.05$), en el colon derecho (82.7 % vs. 87.9 %, $p = 0.1$) y en el colon transversal (87.9 % vs. 92.9 %, $p = 0.05$).

- En relación con las lesiones colónicas, el análisis ITT reveló que el grupo que recibió la intervención telefónica exhibió una tasa significativamente superior de adenomas múltiples (≥ 3) (9.6 % vs. 14.9 %, $p = 0.049$) y de lesiones serradas (8.9 % vs. 14.9 %, $p = 0.025$).
- La intervención telefónica fue particularmente efectiva en los pacientes cuya indicación de la colonoscopia fue por sintomatología digestiva (DRA 14, IC 95 %: 24.3-3.2, $p = 0.011$). Por el contrario, no pudo mostrar ninguna mejora en los pacientes con diabetes mellitus, estreñimiento o afectos de cirugía abdomino-pélvica (DRA -0.6, IC 95 %: 10 a -11.3, $p = 0.9$).
- En relación con el análisis de coste-efectividad, la duración media de la intervención telefónica fue de 8.1 minutos. El coste medio de la intervención telefónica fue de 5,1 €, incluyendo el 15 % de los costes no personales. Considerando un NNT de 18.9 llamadas telefónicas para prevenir una preparación intestinal inefectiva, se gastarían 96 € para prevenir un fracaso. Por lo tanto, la implementación de la educación telefónica dirigida por enfermeras sería rentable, ahorrando 224 € por cada fracaso en la preparación intestinal.

6.3. Resumen global de los resultados

Esta tesis ha demostrado la utilidad de implementar estrategias dietético-educativas dirigidas al protocolo de reparación para mejorar la limpieza intestinal y otros factores relacionados con la calidad de la colonoscopia. Para canalizar la investigación, se han llevado a cabo dos estudios en población seleccionada. El primero de ellos, centrado en población de cribado de CCR, ha demostrado que una DBF normocalórica el día antes de la colonoscopia ofrece una tasa superior de colonoscopias con preparación intestinal adecuada frente a una DLC. Demostrar que la liberalización de la dieta no compromete la calidad de la limpieza intestinal era uno de los objetivos de esta tesis. El segundo estudio, centrado en pacientes con fracaso previo a la preparación intestinal, no logró demostrar un incremento significativo de la calidad de la preparación intestinal al implementar una intervención educativa telefónica para reforzar las instrucciones de preparación 48 horas antes de repetir la colonoscopia. Sin embargo, el análisis PP de los pacientes que fueron exitosamente contactados sí que mostró una preparación intestinal significativamente mejorada. Dentro del análisis PP, la limpieza intestinal en el colon izquierdo fue significativamente superior en grupo que recibió la intervención telefónica frente al grupo control, del mismo modo que mostró una tendencia a presentar una limpieza más adecuada a nivel global y en el colon transversal. Además, los pacientes exitosamente contactados mediante la llamada telefónica tuvieron una comparecencia a la cita endoscópica significativamente superior.

Si bien la limpieza intestinal constituye un elemento central, esta tesis también ha evaluado el impacto en diferentes factores relacionados con la calidad de la colonoscopia al implementar estrategias dietético-educativas. En relación con la tasa de detección de lesiones, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al implementar una DBF frente a una DLC. En el segundo estudio, el análisis ITT de la intervención telefónica reveló que el grupo que recibió el refuerzo educativo exhibió una tasa de detección significativamente superior de adenomas múltiples (≥ 3) y de lesiones serradas. En cuanto a la tasa de colonoscopias completas, una DBF no mostró diferencias respecto a una DLC. El segundo estudio

reveló que el grupo que recibió la intervención telefónica educativa logró una proporción de colonoscopias completas significativamente superior frente al grupo control, dentro del análisis PP.

Por otro lado, la DBF ha exhibido una mejor tolerabilidad y una mayor adherencia al protocolo de preparación intestinal, ambos objetivos planteados como parte de la investigación de la presente tesis. Los pacientes manifestaron una menor percepción de hambre, de ingesta de líquidos y de aparición de náuseas y/o vómitos, todo ello estadísticamente significativo al compararlo con una DLC. Además, una proporción de pacientes significativamente mayor completó una ingesta del laxante superior al 75 % del laxante. Encontramos una aceptación superponible entre ambos grupos al registrar un deseo equivalente de repetir el mismo esquema de preparación independientemente de la dieta. En relación con la utilidad de la intervención educativa telefónica planteada, demostramos que es una estrategia que ahorra costes al sistema sanitario, además de reportar los beneficios adicionales de calidad descritos con anterioridad.

De acuerdo con estos resultados, podemos afirmar que las estrategias dietético-educativas pueden mejorar la limpieza intestinal y otros parámetros de calidad de la colonoscopia en determinados subgrupos de población.

7. DISCUSIÓN

Esta tesis tiene como fin evaluar la utilidad de implementar estrategias específicas, tanto dietéticas como educativas, para mejorar la calidad de la limpieza intestinal. Sabiendo de la importancia de concluir con éxito el protocolo de preparación, hemos diseñado dos estudios con sus respectivas estrategias cuyo objetivo es facilitar este paso a menudo limitante. Al tratarse de estrategias bien diferenciadas, cada una dirigida a una población seleccionada, discutiré cada estudio de manera individual para finalmente hacer una lectura crítica conjunta a propósito de la tesis.

7.1. Primer estudio

Este primer ensayo ha evaluado los aspectos concernientes a la dieta que comprende el protocolo de preparación previo a una colonoscopia, centrado en el grupo de pacientes incluidos dentro de un programa de cribado de CCR. Nuestro ensayo ha demostrado que la DBF normocalórica el día antes de la colonoscopia, no solo no es inferior al compararlo con una DLC, sino que ha demostrado una tasa superior de colonoscopias con preparación intestinal adecuada (89.1 % vs. 95.7 % $p = 0.04$). Varios estudios evaluaron anteriormente la eficacia de una DBF frente a una DLC en términos de limpieza intestinal. De los nueve ECA publicados en el momento del presente artículo, ocho (56–59,61–63,95) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos regímenes dietéticos; mientras que uno de ellos (60) otorgó superioridad a la DBF, si bien este último ECA exhibía una tasa de colonoscopias preparación intestinal adecuada inaceptablemente bajo (52 %).

La definición de DBF varió en estos ECA, lo cual es una limitación común a todos ellos. La mayoría se refería a una DBR en lugar de una DBF. Recientemente, la

Academia Americana de Nutrición ha eliminado de su manual de práctica clínica el término DBR debido a que no existe una definición científicamente aceptable de residuo, y, por lo tanto, la cantidad de residuos producidos por la digestión de varios alimentos no puede estimarse a partir de fuentes ampliamente disponibles. (96) En esta línea, la definición precisa debe ser la de DBF, ya que la cantidad de fibra en la dieta puede estimarse a partir de las tablas de composición de alimentos. Por otro lado, se establece como punto de corte cuantitativo, un máximo de 10 g de fibra / día para definir una DBF. (97) En ocho de los nueve ECA publicados, no se especificó la cantidad de fibra en la dieta recomendada. (56–58,60–63,95) Solo uno de los ECA (59) indicó la cantidad de fibra incluida en su dieta; sin embargo, la cantidad fue 32 g / día, muy por encima del límite de 10 g recomendado. Cabe señalar que el contenido de fibra aplicado a nuestro régimen dietético fue < 10 g / día, satisfaciendo los criterios establecidos por las recomendaciones clínicas. (97)

Tal y como se explicaba anteriormente, una dieta debe garantizar no solo eficacia en la limpieza del colon, sino también adecuada tolerabilidad por parte del paciente. Nuestra intervención dietética se ha asociado de manera significativa con una menor proporción de pacientes que experimentaron sensación de hambre, así como una menor proporción de pacientes que percibieron una ingesta excesiva de volumen del laxante. Las dietas líquidas tradicionales representan un grado de restricción muy elevado, probablemente demasiado, ya que permiten exclusivamente la ingesta de líquidos claros. Esto supone para los pacientes ayunar el día previo a la colonoscopia, con la consecuente sensación de hambre acrecentada. En esta línea argumental, es reseñable que las DBF propuestas en los 9 ECA publicados (56–63,95) estaban comprendidas entre 1000 y 1200 kcal / día, es decir, eran dietas realmente hipocalóricas. La ingesta calórica recomendada para un adulto de mediana edad oscila entre 1 800 y 2 100 kcal / día, calculada según la Fórmula Harris-Benedict. (98) En nuestro estudio, implementamos una dieta con una ingesta calórica media de hasta 2 000 kcal / día, es decir, una dieta normocalórica, distribuida en cinco comidas. En este sentido, cabe pensar que una dieta normocalórica podría facilitar la adherencia del paciente al protocolo. Además de afectar la satisfacción del paciente y la voluntad de someterse a una

colonoscopia, (99) una restricción dietética basado en líquidos claros puede interferir con los regímenes médicos, por ejemplo, el manejo de la diabetes mellitus. La principal preocupación con una DLC de 24 horas para pacientes diabéticos es la dificultad para garantizar la ingesta adecuada de carbohidratos y, en consecuencia, mantener un adecuado control glucémico. Por otro lado, una DLC puede mermar el desempeño de las actividades diarias, así como la productividad en el trabajo. Ayunar durante una jornada puede suponer pérdidas de productividad en la correcta realización de sus tareas habituales, con los costes indirectos individuales y socioeconómicos que esto puede suponer (100).

Un problema bien conocido en el proceso de limpieza es el gran volumen de solución laxante utilizada para lograr una adecuada limpieza colónica. Previo al procedimiento endoscópico se requiere la ingesta de un agente laxante diluido en líquido cuya cantidad oscila entre dos y cuatro litros, a lo que hay que añadir la ingesta de líquido adicional de arrastre específico según ficha técnica. Esta cantidad, sumada a una dieta basada exclusivamente en líquidos, favorece una percepción de ingesta excesiva de volumen. El desarrollado de fórmulas laxantes de menor volumen o la implementación de regímenes *split-dose* han facilitado una ingesta menos agresiva por nuestros pacientes. La dieta aquí también desempeña un papel determinante. No en vano, los efectos secundarios asociados con la ingesta del purgante pueden verse agravados por las restricciones dietéticas. Una elevada ingesta de líquidos puede participar en la aparición de sensación nauseosa y/o baja tolerabilidad de la preparación, lo que puede repercutir a su vez en la imposibilidad de la toma completa del laxante y en última instancia en la calidad de la limpieza intestinal. De hecho, los problemas que conducen más comúnmente a una limpieza de colon inadecuada incluyen la falta de cumplimiento con la DLC y dificultad en la toma de la preparación. (102) Por otro lado, los agentes laxantes no están exentos de efectos secundarios, como náuseas, vómitos, hinchazón, calambres abdominales, molestias del sueño, dolores de cabeza y mareos (103) Aunque la eficacia es el factor principal en la preparación intestinal, la tolerabilidad del paciente resulta de vital importancia. Los pacientes incluidos en el grupo de DBF no solo informaron de una menor percepción de hambre y de exceso ingesta de volumen respecto al grupo de DLC, sino también la percepción de náuseas o

vómitos fue significativamente inferior. Además, lograron un mejor cumplimiento de la ingesta de laxantes, ya que el porcentaje de pacientes que lograron ingerir > 75 % del laxante fue superior en el grupo de DBF respecto al grupo de DLC (78 % vs. 88 %, $p = 0.037$). Estos datos van en consonancia con el último metaanálisis publicado en el año 2020, (104) en el que está incluido el presente artículo. Este metaanálisis (20 ECA, 4 323 participantes) determina que los individuos pertenecientes al grupo que recibieron una DBR mostraron una proporción significativamente menor de eventos adversos, incluyendo náuseas (OR 0.72, IC 95 %: 0.56-0.94, $p = 0.02$), vómitos (OR 0.61, IC 95 %: 0.38-0.98, $p = 0.04$), y percepción de hambre (OR 0.36, IC 95 %: 0.24-0.53, $p < 0.001$).

En otro orden de ideas, el objetivo final de la preparación intestinal es que todos los productos de desecho alojados en el interior del colon sean completamente evacuados, de manera que la totalidad de la mucosa colónica quede expuesta para ser evaluada mediante la colonoscopia. Tal y como se ha expuesto con anterioridad, nuestro estudio ha demostrado que los pacientes incluidos en el régimen de una DBF alcanzaron tasas de limpieza intestinal más elevadas que los incluidos en el grupo de DLC. ¿Cómo se entiende que los pacientes a los que se permitió la ingesta de alimentos sólidos exhiban un colon más limpio? Existen algunas explicaciones que pueden justificar dichos resultados. En primer lugar, una DBF resulta mucho menos restrictiva que una dieta basada exclusivamente en líquidos, lo cual hace pensar que la adherencia al protocolo pueda ser mejor. Aunque en nuestro estudio no medimos el grado cumplimiento de la dieta en ambos grupos, la adherencia a la ingesta del laxante mejoró en el grupo con una DBF. Esto probablemente es debido a que un paciente que ha ingerido líquidos a lo largo del día tiene más dificultades en ingerir grandes volúmenes de un laxante. En segundo lugar, una DLC estricta puede afectar al peristaltismo intestinal, y en consecuencia provocar una evacuación ineficaz de residuos fecales. Pensar en comida, olerla, la distensión del estómago al ingerir alimentos, y el movimiento de las sustancias digeridas hacia el duodeno son factores determinantes que estimulan el peristaltismo intestinal. Los cambios locales al ingerir estos alimentos estimulan los movimientos de masa del colon que facilitan en última instancia la evacuación de residuos. (105) Los alimentos bajos en residuos se digieren

rápidamente, se licúan con facilidad en el intestino delgado y apenas dejan partículas de gran tamaño en el colon. Esto facilita que un agente de laxante elimine cualquier tipo de residuo en el colon. Por el contrario, es esperable que alimentos ricos en fibra como verduras, frutas, nueces, semillas y granos a menudo no se digieran tan fácilmente y puedan producir más residuos en el colon. Probablemente el problema no radique tanto en autorizar la ingesta de alimentos sólidos, sino más bien en elegir y permitir el tipo de alimentos que se licuarán rápidamente en el intestino, y, por ende, se eliminarán con mayor facilidad. Además, el propio bolo fecal en contacto con las paredes del colon estimula la peristalsis y facilita su desplazamiento anterógrado. Cabe pensar que una DBF resulte más fisiológica y facilite la evacuación de residuos que una dieta basada exclusivamente en líquidos que penaliza el adecuado funcionamiento natural de la peristalsis colónica.

Otros parámetros que permiten evaluar la calidad de una colonoscopia son: la tasa de intubación cecal, lo cual refleja el porcentaje de colonoscopias completas, así como la tasa de detección de pólipos (TDP) y de adenomas (TDA). En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas entre grupo asignado a una DBF frente a una DLC en la tasa de intubación cecal (95 % vs. 96 % $p = 0.56$), pero se apreciaron tendencias a detectar más pólipos de forma global (62 % vs. 72 %, $p = 0.07$) y más pólipos y adenomas distales (42 % vs. 52 %, $p = 0.09$) y (31 % vs. 42 %, $p = 0.061$), respectivamente. La TDA se ha asociado a la calidad de la limpieza colónica en algunos estudios, pero estos necesitaron incluir grandes tamaños muestrales. (15,17) En este sentido, a pesar de que en el grupo de DBF había una tendencia clara de mayor TDA y TDP, especialmente en el colon distal, nuestro estudio no estaba diseñado para demostrar estas diferencias y no tiene la potencia estadística suficiente. La elevada tasa de TDA detectada es superior a otros estudios similares realizados en población no seleccionada o con la indicación de colonoscopia por síntomas, pero es propio de la muestra de población incluida y va en consonancia con el promedio de detección de lesiones dentro los programas de cribado de CCR con detección de sangre oculta en heces positiva. (106)

Los programas de cribado de CCR son una oportunidad para detectar el cáncer en estadios precoces, lo cual resulta determinante en términos de supervivencia, ya que esta depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Además, sobre los pacientes de cribado existe una necesidad adicional de aspirar al mayor nivel de excelencia en la limpieza, ya que la colonoscopia índice determinará la necesidad y el intervalo para el seguimiento endoscópico. Cabe señalar, que el proceso de preparación para la colonoscopia es una barrera importante para los programas de cribado (99). La efectividad de estos programas depende principalmente de la participación o el cumplimiento de los sujetos, por ello resulta de gran importancia desarmar barreras de acceso como lo es una dieta restrictiva. Resulta intuitivo que para muchas personas la idea de tomar un régimen de laxantes exigente, y no poder comer nada sólido durante 24 horas, resulta desagradable, lo cual puede ejercer un papel disuasivo. En este sentido, la experiencia del paciente resulta de vital importancia, tanto para la aceptación global del programa como para el cumplimiento con futuras colonoscopias de seguimiento. Nuestro estudio fue realizado sobre una población homogénea, estando exclusivamente formada por pacientes incluidos dentro del programa de cribado de CCR. Contrariamente, los anteriores ECA se centraron en una población mixta, combinando una indicación de colonoscopia tanto por sintomatología digestiva, como por cribado o vigilancia endoscópica. El análisis de ocho ECA sobre población no seleccionada (56–58,60–63,95) mostró que el 87 % (629/723) de los participantes en el grupo de DBF tenían una preparación intestinal adecuada, en comparación con el 83 % (586/704) de los participantes en el grupo de DLC. Aunque puede haber una ligera tendencia hacia una mejor eficacia en el grupo de DBF, en el análisis agrupado no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre ambos grupos. (64) En cualquier caso, una DBF el día anterior a la colonoscopia parece ser tan efectiva como una DLC en términos de calidad de la preparación intestinal, pero demuestra una mayor tolerancia del paciente y una probable mayor voluntad de repetir la preparación intestinal. La evidencia científica más actualizada avala la idea de que una DBF no lastra la calidad de la limpieza intestinal, hecho que se ve refrendado por los resultados ofrecidos por el último metaanálisis publicado en el año 2020. (104) En este, la DLC fue comparable a la DBF en términos de limpieza intestinal adecuada (OR 0.96, IC 95 %: 0.72-1.29,

p = 0.79). A misma calidad en la limpieza intestinal, debemos perseguir una mejor tolerancia de la dieta de nuestros pacientes, lo cual sugiere que las DLC deberían reemplazarse por una DBF.

La fortaleza más destacable de nuestro estudio es que se trata del ECA con mayor número de participantes que ha evaluado una intervención dietética estructurada dentro del protocolo de preparación previo a una colonoscopia. Además, también es el único ECA que incluye una población notoriamente homogénea, como son los participantes incluidos dentro de un programa de cribado CCR. Por otro lado, más allá de validez externa mermada inherente a todo estudio monocéntrico, cabe destacar que el cuestionario para la evaluación de los síntomas que utilizamos en nuestro estudio no estaba validado. Se trata de limitación común a la mayoría de los estudios sobre preparación intestinal, pero no deja de ser una limitación que señalar.

7.2. Segundo estudio

El segundo estudio se ha centrado en evaluar el potencial beneficio de una intervención educativa telefónica en la adherencia al protocolo de preparación intestinal, y por consiguiente en la limpieza colónica resultante. Nuestro estudio ha sido el primer estudio multicéntrico que ha evaluado un refuerzo educativo en pacientes considerados de alto riesgo de preparación inadecuada. En el análisis ITT, la intervención educativa telefónica realizada por una enfermera, en las 48 horas previas al procedimiento endoscópico, no ha mostrado un incremento significativo de la calidad de la preparación intestinal en los pacientes que previamente habían fracasado a la misma (72 % vs. 77.3 %, p = 0.12). Sin embargo, al analizar al grupo de pacientes exitosamente contactados por teléfono, y sobre los que se ha podido llevar a cabo la intervención educativa (83 %), la calidad de la preparación intestinal se incrementó significativamente un 12 % (72 % vs. 83.5 %, p = 0.001). Demostrar que el impacto beneficioso en la calidad de la limpieza intestinal se limitaba a aquellos pacientes a los que se lograba contactar por teléfono resulta en cierta manera esperable, y constituye una prueba fehaciente de

la utilidad de la intervención cuando es aplicada de manera efectiva. Pero a su vez resulta importante reflejar que el 17 % de nuestros pacientes no se beneficiaron del efecto educativo de la intervención. Esta tasa de contacto (83 %) es superponible a los resultados obtenidos en otro estudio monocéntrico. (107) Conocer estos datos permite reflejar la verdadera aplicabilidad de nuestra intervención en la práctica clínica habitual. Es importante recordar que todos los pacientes incluidos en este estudio habían fracasado previamente en lograr una limpieza intestinal adecuada. Además, nuestros pacientes tenían una mayor proporción de factores de riesgo no modificables de preparación intestinal deficiente al compararlos con otros estudios que incluyeron población no seleccionada. (81,82) Esto significa que nuestra intervención educativa ha de ser considerada como una estrategia de rescate dirigida a un grupo de difícil de manejo. (42) Huelga decir que demostrar el impacto positivo de una medida en un grupo de estas características es más desafiante que hacerlo en población general. De hecho, los resultados aparentemente negativos de la intervención pueden haber sido lastrados dada las características tan particularmente complejas de nuestros pacientes, cargados de factores de riesgo de mala preparación y en definitiva refractarios a las medidas habituales.

En los últimos años se ha investigado diferentes estrategias para reforzar la educación (SMS, teléfono, smartphone, etc.) con el fin de incrementar la adherencia al protocolo de limpieza. [78,79,80–87] A pesar de la heterogeneidad de dichas intervenciones, en líneas generales han demostrado mejorar la calidad de la limpieza. (109) De todos ellos, dos ECA se han centrado en evaluar un refuerzo educativo telefónico, demostrando una mejor preparación intestinal en pacientes asignados al grupo de intervención. (81,82) Es importante resaltar que ambos estudios fueron monocéntricos y sobre población no seleccionada, lo cual contrasta con nuestro estudio multicéntrico dirigido a un grupo difícil de tratar. El primer ECA (81) demostró que una reeducación telefónica el día anterior a la colonoscopia aumentaba la tasa de preparación intestinal adecuada respecto al grupo control (70.3 % vs. 81.6 %, $p = 0.001$). Sorprende la baja tasa de limpieza intestinal adecuada, tanto en el grupo control como en el grupo de intervención, en comparación con los grandes estudios prospectivos centrados en la población no seleccionada. (110) Invita a pensar que no se están aplicando rigurosamente todas

las recomendaciones de las guías internacionales para fortalecer la población de referencia. Demostrar el potencial beneficio de una intervención resulta mucho más sencillo cuando dispones de controles “débiles” con unos valores de eficacia subóptimos. El segundo ECA (82) mostró que una intervención educativa vía telefónica o SMS previo a la colonoscopia mejoraba la preparación intestinal en ambos grupos, al compararlos con los controles (media del BBPS teléfono vs. control: 7.1 vs. 6.3, $P < 0.001$; SMS vs. control: 6.8 vs. 6.3, $p = 0.027$). Es notorio que su muestra de pacientes fue especialmente joven (mediana < 50 años), extremadamente educada (> 90 % de secundaria) y casi sin comorbilidades (ASA 1 > 90 %). Una muestra de pacientes tan excelsa le resta representatividad en la vida real, y mermar la capacidad de extraer conclusiones fuera de su población de referencia. En su estudio, la llamada telefónica obtuvo una mejor limpieza intestinal respecto al SMS por puntaje BBPS, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (7.1 vs. 6.8, $p = 0.140$). Esta es la razón por la cual los autores argumentaron que los SMS eran más coste-efectivos que una llamada telefónica. Sin embargo, conviene señalar que los SMS tienen ciertas desventajas. Por un lado, el SMS es un canal de comunicación unidireccional, a diferencia del teléfono que permite un intercambio de información bidireccional, lo cual fomenta la relación interpersonal. Por otro lado, no es posible garantizar que los pacientes hayan leído la información contenida en los SMS, mientras que, con la educación telefónica, no hay duda de que la intervención se logra con éxito. Además, la tasa de utilización de SMS es inferior a la de los teléfonos móviles, especialmente en personas mayores. (111) Estos dos estudios concernientes a la intervención telefónica educativa comparten a su vez ciertas limitaciones. No reportaron ni la tasa de incomparecencia a la cita endoscópica, ni la tasa de contacto efectivo lograda mediante la llamada telefónica. Además, ambos estudios se desarrollaron sobre población asiática, con las particularidades que esto implica, y la dificultad de extrapolar los datos a las poblaciones occidentales. Esto último, sumado a que los estudios fueron realizados en un único centro, supone una notable limitación en cuanto a validación externa de sus resultados se refiere.

Las colonoscopias con preparación intestinal inadecuada representan un problema clínico relevante que exige soluciones innovadoras, más aún cuando las guías

internacionales no pueden recomendar una estrategia de rescate debido a la falta de evidencia científica. (18,24) Mientras se investigan nuevas estrategias, se ha propuesto el uso de laxantes orales adicionales, el empleo de enemas intraprocedimiento o incluso la reprogramación de la colonoscopia al día siguiente. (42,90,112–115) Dichas propuestas suponen, o bien asumir un uso no aprobado del laxante, o bien lidiar con las limitaciones técnicas que supone implementar colonoscopias adicionales en agendas endoscópicas preestablecidas y habitualmente sobrecargadas. Esta falta de medidas fácilmente aplicables, hacen emerger las intervenciones educativas como herramientas útiles en la optimización de la limpieza intestinal. En nuestro ensayo decidimos que el comparador debía de beneficiarse de todas las medidas que han demostrado su eficacia en la limpieza intestinal. Así ambos grupos recibieron la administración del laxante bajo esquema *split-dose*, (45) un intervalo corto (< 5 horas) entre la última dosis de laxantes y la colonoscopia, (71) una DBF, (116) así como un folleto fácil de leer (24) suplementado con una visita de enfermería presencial. Con respecto a la elección de laxantes, elegimos PEG de 4 litros en lugar de un PEG de bajo volumen, siguiendo la evidencia de un ECA reciente en pacientes con fracaso a la preparación intestinal, dirigido por uno de nuestros autores. (90) Además, la irrigación con bomba que ha demostrado ser efectiva para aumentar la limpieza intestinal, se incluyó para todos los participantes en el ensayo. (91) Al aplicar esta serie de medidas a la totalidad de la muestra se pone de relieve la fortaleza de nuestros pacientes incluidos en la rama control, siendo aún más desafiante demostrar la utilidad de nuestra intervención educativa.

En nuestro estudio, la intervención telefónica fue particularmente efectiva en pacientes remitidos por sintomatología digestiva (DRA 14, IC 95 %: 24.3-3.2, $p = 0.011$), mientras que no hubo una mejora significativa en los pacientes provenientes de cribado (DRA 1.9, IC 95 %: 13.3 a -9.6, $p = 0.74$) o seguimiento (DRA -4.4, IC 95 %: -16.3 a -7.5, $p = 0.47$). Es conocido que los pacientes incluidos en programas de cribado presentan mayores tasas de éxito en términos de limpieza, en parte explicado por su condición menos comórbida y por ende con menos factores de riesgo de fracasar a la preparación. Por su parte, las experiencias previas en preparación intestinal de los pacientes adheridos a un programa de seguimiento

endoscópico periódico, probablemente suponga una ventaja en términos de adherencia al protocolo y disminuya el beneficio de nuestra intervención educativa. (110)

Por el contrario, la intervención educativa resultó menos útil en pacientes con cirugía abdominal o pélvica, incluyendo aquellos afectos de colectomía parcial (DRA -0.6, IC 95 %: 10 a -11.3, $p = 0.9$). Conceptualmente, el fracaso de la preparación intestinal es consecuencia de dos grandes grupos de factores: por un lado, la falta de cumplimiento con el protocolo de preparación intestinal, donde un refuerzo educativo puede constituir una herramienta útil que mejore la limpieza intestinal. Este puede ser el caso de pacientes con dificultad de comprensión como son individuos de edad avanzada o con bajo nivel educativo, pero también pacientes desmotivados o ignorantes de las implicaciones negativas de una limpieza intestinal deficiente. El otro escenario que propicia un fracaso en la preparación intestinal son los pacientes que exhiben un tránsito intestinal enlentecido. Tal es el caso de los pacientes estreñidos, bajo tratamientos que enlentecen el peristaltismo y los intervenidos quirúrgicamente a nivel abdomino-pélvico, (92) con especial mención a los colectomizados. (117) Es más que probable que reforzar la vía educativa en este perfil de pacientes sea insuficiente para neutralizar la condición de peristalsis deteriorada. Por ello cabe pensar que este subgrupo de pacientes se beneficie más de implementar regímenes laxantes más agresivos (92) o de estrategias combinadas, que de apuntalar exclusivamente la vía educativa.

En relación con la detección de lesiones, nuestro estudio mostró que los pacientes que se beneficiaron del refuerzo educativo telefónico exhibieron más adenomas múltiples (9.6 % vs. 14.9 %, $p = 0.049$) y más lesiones serradas que el grupo control (8.9 % vs. 14.9 %, $p = 0.025$). Estos hallazgos pueden explicarse por la mejor limpieza intestinal detectada en el análisis PP en los segmentos de colon transversal (87.9 % vs. 92.9 %, $p = 0.05$) e izquierdo (86 % vs. 92 %, $p = 0.025$), sumado a una mayor proporción de colonoscopias completas en el grupo intervención (87.7 % vs. 92.8 %, $p = 0.046$). La relación entre mejorar las instrucciones y una mayor tasa de detección de lesiones es aún heterogénea e inconsistente. (28) Sin embargo, el

último metaanálisis sobre refuerzo educativo reflejó que los pacientes que recibieron una educación mejorada exhibieron una mayor TDA (OR 1.35, IC 95 %: 1.06-1.72, $p = 0.020$) y TDP (OR 1.24, IC 95 %: 1.02-1.50, $p = 0.030$). (88) Se sabe que alcanzar tasas de colonoscopias con preparación adecuada (BBPS total ≥ 6) está relacionado con un incremento en la tasa de detección de lesiones. (15) En cualquier caso, nuestro estudio fue diseñado para evaluar la limpieza intestinal, y carece de la potencia estadística demostrar una TDA más alta. Vale la pena mencionar que, de entre todas las lesiones detectadas en la segunda colonoscopia, se diagnosticaron 11 neoplasias (1.7 %) y numerosos adenomas (38.7 %), sin apreciarse diferencias significativas entre ambos grupos. Estos 11 cánceres habían pasado inadvertidos en la colonoscopia basal debido a la preparación intestinal deficiente. Estos resultados apoyan el argumento de repetir la colonoscopias cuando no se ha logrado una limpieza intestinal adecuada. (118)

En otro orden de ideas, hemos realizado un análisis para estimar los costes directos de nuestra intervención. El costo promedio de la intervención telefónica se basó en el convenio colectivo Hospital del Mar del año 2019. El coste por hora de una enfermera fue de 33 € / hora. Asumimos que una colonoscopia fallida en un sistema de salud pública resultaría en la pérdida de oportunidad para una colonoscopia válida. El costo de una colonoscopia se obtuvo del Sistema de Salud Pública de Cataluña (119) y se estimó en 320 €, considerando las colonoscopias diagnósticas y una proporción del 40 % de polipectomías. Asumiendo una duración media de nuestra llamada de 8.1 min, el costo promedio de la intervención telefónica resultó en 5.1 euros, incluyendo tanto el salario de la enfermera como el 15 % de los costos no relacionados con el personal. Considerando un NNT de 18.9 llamadas telefónicas para prevenir un fracaso de la preparación intestinal, resultó que se debería gastar 96 € para prevenir una colonoscopia con limpieza insuficiente. Por lo tanto, la implementación de la educación telefónica dirigida por enfermeras sería rentable en términos económicos, ahorrando 224 € por cada fracaso de la preparación intestinal. Esto hace que nuestra intervención pueda considerarse que ahorra costes.

El presente ensayo exhibe numerosas fortalezas entre las que destaca el hecho de ser pionero en evaluar una intervención educativa en pacientes con alto riesgo de fracaso en la preparación intestinal. Además, es el primer ECA multicéntrico que analiza la utilidad de una llamada telefónica para mejorar las instrucciones. También incluye 2 consideraciones que merecen una descripción adicional. En primer lugar, el impacto positivo de nuestra intervención educativa se debió principalmente a la comparecencia y no a una mejor limpieza intestinal en sí misma. Esto revela que la llamada telefónica podría ser considerada una herramienta útil como recordatorio. Las instrucciones estándar habituales incluyen una explicación oral inicial, así como una versión escrita, pero con el paso del tiempo la explicación oral puede olvidarse, y la escrita, perderse. Es un hecho que puede transcurrir varios meses desde la visita explicación inicial de las instrucciones hasta la cita para la colonoscopia. Chan (72) mostró que este dilatado intervalo de tiempo puede favorecer el olvido de aspectos fundamentales de la preparación. En nuestro estudio, el intervalo entre solicitud y realización de colonoscopia obtuvo una mediana de 30 días, dato inusualmente bajo que probablemente se aleje de la realidad clínica cotidiana, y que puede haber mermado la efectividad de nuestra intervención educativa. Tanto el SMS como el teléfono promueven mejor la atención médica como herramientas recordatorias y educativas. (120) Es cierto que una herramienta de recordatorio más barata, como son los SMS o las llamadas automatizadas, podría alcanzar beneficios similares a la llamada telefónica en la población general, y ser más rentable en términos económicos. (82) Sin embargo, nuestro estudio se realizó en pacientes seleccionados con un fracaso previo en la preparación intestinal y muchos otros factores de riesgo. Asumiendo este grupo de alto riesgo, consideramos que una llamada telefónica tendría una mayor tasa de contacto, así como una influencia más positiva en términos de calidad que otras intervenciones más baratas, como los SMS.

En última instancia, podríamos enfrentar un "efecto techo", en el que una educación reforzada puede no mejorar la eficacia de la preparación intestinal más allá de cierto límite, particularmente en pacientes con factores de riesgo de mala preparación. Un estudio reciente mostró que, en una población más fácil de preparar como la población de cribado, solo logró rebasar la tasa de colonoscopias con preparación

adecuada por encima del 90 % tras la implementación de una intervención multimodal que incluyó muchos factores como: modificaciones sobre el laxante, traducción de instrucciones a varios idiomas, auditorías internas de control y contratación de 2 navegadores a tiempo completo. (121). En dicho estudio multimodal secuencial, ningún paso individual resultó en un salto significativo en la tasa de adecuación de colonoscopias. Esto hace sospechar que alcanzar tasas más allá del 90 %, tal y como recomienda las guías internacionales, suponen un reto desafiante que probablemente exija intervenciones combinadas.

7.3. Resumen global de la discusión de los resultados obtenidos

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la preparación intestinal previa a una colonoscopia desempeña un papel clave para lograr una limpieza intestinal adecuada. Es por ello que el protocolo de preparación, y la adherencia al mismo por parte de los pacientes, supone un paso determinante hacia el éxito clínico. Los dos estudios que comprenden la presente tesis se han centrado en evaluar estrategias para optimizar la dieta y las instrucciones concernientes al protocolo de preparación, con el fin último de alcanzar cotas de calidad más elevadas.

Nuestro primer ensayo ha demostrado que la DBF normocalórica el día antes de la colonoscopia dentro del programa de cribado de CCR, no solo no es inferior al compararlo con una DLC, sino que ha demostrado una tasa superior de colonoscopias con preparación intestinal adecuada. Sumado a esto, la DBF ha exhibido una mejor tolerabilidad en forma de menor percepción de hambre, de ingesta de líquidos y aparición de náuseas y/o vómitos. Previo a la elaboración de nuestro ECA centrado en la dieta, la sociedad americana establecía indistintamente una DBF o una DLC. (18) Por su parte, la ESGE recomendaba en sus directrices una DBF el día anterior a la colonoscopia, aunque era una recomendación débil con un nivel de evidencia moderado. (24) Recientemente las guías clínicas internacionales sobre preparación intestinal han sido actualizadas. La guía americana finalmente se inclina por recomendar una DBF en detrimento de una DLC (41); la ESGE por su parte, mantiene el nivel moderado de calidad de

evidencia respecto a la DBF, pero ha elevado la fuerza de la recomendación, pasando de ser débil a fuerte. (47) En relación con lo anteriormente expuesto, podemos aspirar a la liberalización de las dietas sin tener que sacrificar por ello la limpieza intestinal. La adopción de una dieta más flexible y mejor tolerada puede ayudar a descomponer una de las barreras existentes para la colonoscopia, ya que esta dieta no solo mejora la experiencia del paciente sobre la preparación, sino también los resultados de la colonoscopia.

El segundo ensayo lo focalizamos en optimizar de las instrucciones del protocolo de preparación. El Comité de Calidad de la ESGE estableció en el año 2019 que la proporción de colonoscopias con preparación intestinal adecuada debería ser como mínimo del 90 %. (40) La realidad clínica es bien distinta ya que, como se ha expuesto con anterioridad, hasta un cuarto de las colonoscopias fracasan en la preparación. Esto plantea la cuestión de cómo mejorar la calidad de la preparación intestinal cuando no se alcanza este punto de referencia de calidad, más aún cuando tampoco se establece un protocolo específico dirigido a los pacientes que previamente han fracasado en la limpieza intestinal. La falta de medidas favorece el surgimiento de intervenciones educativas como potenciales herramientas en la optimización de la limpieza intestinal.

Este déficit de evidencia científica nos condujo a elegir a un grupo especialmente complejo de manejar, precisamente pacientes que ya había fracasado con el esquema de preparación habitual, y que reunían además otros factores de riesgo de preparación intestinal inadecuada. De entre las diferentes estrategias educativas disponibles, escogimos la que consideramos pudiera tener un mayor impacto beneficioso: la llamada telefónica. Nuestra intervención educativa telefónica realizada por una enfermera previa al procedimiento endoscópico no mostró un incremento significativo de la calidad de la preparación intestinal. El hecho de trabajar con un grupo control deliberadamente fortalecido, que entre otras medidas incluía una visita presencial, junto con el escaso intervalo de tiempo entre la visita y colonoscopia, puede haber lastrado el impacto educativo de nuestra intervención. En nuestra realidad clínica cotidiana, la población de referencia dista de ser tan excelsa, y los periodos de programación tienden a espaciarse en el tiempo más allá

de 30 días. No obstante, al analizar al grupo de pacientes exitosamente contactados por teléfono y sobre los que sí pudimos concretar la intervención educativa, la calidad de la preparación intestinal se incrementó significativamente. Resulta especialmente útil reforzar la vía educativa en aquellos pacientes que sufrieron una carencia informativa. Dicha carencia bien puede derivar de condiciones inherentes al propio paciente (barrera lingüística, deterioro cognitivo, nivel educacional bajo), pero también puede provenir de un déficit de la información facilitada por los agentes de salud. En este sentido, la implementación de cuestionarios previos a la colonoscopia que recojan la información concerniente al grado de adherencia al protocolo pueden ser una fuente de valiosa información. Un paciente que se ha alejado de las directrices estipuladas en el protocolo de preparación probablemente se beneficie de un refuerzo educativo, independientemente de que haya sido por falta de comprensión de las instrucciones o por desmotivación.

Los pacientes desmotivados, o faltos de rigurosidad en la adherencia al protocolo, son a su vez diana de estrategias educativas. De acuerdo con el “*health belief model*” (uno de los marcos teóricos más ampliamente aceptados para explicar las conductas de Salud), la voluntad de una persona de cambiar su comportamiento de salud está fuertemente influenciada por dos factores: la percepción de susceptibilidad a enfermar y la severidad percibida de la consecuencia de la enfermedad. Es importante señalar que la severidad y la susceptibilidad percibida de una condición de salud dada dependen básicamente del conocimiento sobre dicha condición. (122) Por otro lado, los beneficios percibidos de la acción, así como las barreras para lograrlo, explican el compromiso (o falta de compromiso) en el comportamiento de promoción de la salud. (123) Dicho de otro modo, los efectos perjudiciales que tiene una colonoscopia con limpieza deficiente son inapelables, y el paciente debe ser consciente de ellos. Debe percibir que es un problema suficientemente grave para él como para tenerlo en consideración, debe entender que es vulnerable a ese problema, y debe tener la creencia de que adhiriéndose al protocolo de limpieza repercutirá en un beneficio sobre su propia salud. Como promotores de salud debemos compartir nuestra fundada preocupación por alcanzar una colonoscopia de calidad. Una llamada telefónica educativa favorece

una relación bidireccional, permitiendo no solo facilitar la comprensión de las instrucciones, sino también trasladar la importancia de una colonoscopia con limpieza adecuada. Es importante que los pacientes no solo estén adecuadamente educados, sino que también participen activamente en el proceso de preparación de la colonoscopia. (124) Del mismo modo, no solo es relevante “qué” se dice en las instrucciones, sino también “cómo” se transmite dicha información. Uno puede optimizar las instrucciones facilitando la comprensión a cerca la toma del laxante, las indicaciones específicas de las dietas o resolviendo las dudas inherentes al proceso de la preparación; del mismo modo, cómo hacer llegar esas instrucciones a los pacientes resulta vital para establecer un canal de comunicación útil que logre una educación efectiva, mejorando la adherencia e impacte en última instancia en la calidad de la preparación intestinal. Las interacciones exitosas entre los pacientes y profesionales se encuentran en el corazón de la medicina, y resultan prometedoras para mejorar la salud de nuestros pacientes. El hecho de mejorar esta interacción y comunicación logra un impacto positivo en términos de promoción de la salud a diferentes niveles. (125,126)

La ESGE y la UEG consideran la calidad en la endoscopia como una verdadera prioridad, habiendo elaborado la guía sobre la mejora de la calidad en la colonoscopia, fiel reflejo de esta declaración de intenciones. (13) En ella, no solo la calidad de la limpieza intestinal debe ser perseguida, sino también queda recogida la experiencia del paciente como elemento clave que debe ser investigado. El instituto Beryl, referente mundial en mejorar la experiencia del paciente, recientemente publicó su informe “*Consumer Perspectives on Patient Experience 2018*”, (127) en el que mostraba que seis de cada diez usuarios de servicios de salud consideran extremadamente importante tener una buena experiencia como pacientes. Sin ahondar en el concepto, la experiencia del paciente consta de varias dimensiones que incluyen la esfera física, psicológica o la social, entre otras. Las necesidades que tienen nuestros pacientes son diferentes en cada una de estas dimensiones. Así, ante una colonoscopia sin sedación (afortunadamente cada vez menos extendido en la práctica clínica) la necesidad física puede ser reducir el dolor durante la exploración, pero la necesidad emocional será reducir la ansiedad previa al procedimiento. La colonoscopia puede percibirse como un procedimiento

doloroso, vergonzoso, y proclive a la ansiedad anticipatoria. Esta percepción dificulta la participación del paciente en los programas de detección, así como en el cumplimiento de las recomendaciones de vigilancia. (65,128,129) De hecho, este dominio de calidad fue enumerado entre una las prioridades por el comité de investigación de ESGE. La pregunta clave de investigación sería ¿Cómo optimizar la experiencia del paciente en relación con la colonoscopia? Esta tesis se articula en dos estudios que son en esencia iniciativas dirigidas a mejorar su experiencia en el viaje que supone la realización de una colonoscopia, para a su vez incidir en la calidad del resultado. La utilización del término viaje es intencionada, ya que el paciente atravesará diferentes etapas desde la aparición del síntoma que motiva la consulta inicial en la que prescribe la colonoscopia, hasta la realización de esta y la obtención del resultado. A lo largo de estas diferentes etapas nuestros pacientes interaccionarán con diferentes actores y elementos, siendo un paso ineludible, y demasiadas ocasiones limitante, la preparación intestinal previa a la colonoscopia. Es importante señalar que no existe un único “*patient journey*”, sino varios. En el viaje del paciente de cribado, no existe síntoma como primer paso del camino. Tampoco tiene experiencias previas en colonoscopias y en la esfera emocional, los niveles de ansiedad derivados del miedo a tener una potencial lesión maligna, pueden ser más elevados que en otros grupos poblacionales. Por su parte, los individuos que han fracasado previamente a la preparación intestinal ya han vivido una experiencia negativa, se encuentran frustrados, y la iteración del proceso merma ya de por sí la adherencia nuevamente al protocolo. Además, el hecho de que se trate de pacientes habitualmente más comórbidos, y en definitiva más complejos, invita a facilitarles, más si cabe, su experiencia con la nueva colonoscopia. Liberalizar la dieta o facilitar la adherencia a las instrucciones son intervenciones que despojan el camino de obstáculos que penalizan la calidad, y constituyen ejemplos de adaptar el viaje a cada contexto. Cabe resaltar que una particularidad del viaje de los pacientes dentro de la colonoscopia es que gran parte de ellos repetirán en su experiencia a lo largo de sus vidas, más aún con la extensión de los programas de cribado y el incremento de la esperanza de vida. La experiencia del paciente, y su mejora, resulta crucial para la aceptación de los procedimientos. Por este motivo, conviene invertir recursos para dejar una huella positiva en su experiencia, de esa manera no solo lograremos la satisfacción del

paciente con esa colonoscopia, sino que además le fidelizaremos y cosecharemos un impacto positivo de largo recorrido.

Los dos ensayos que articulan esta tesis han aportado evidencia científica sobre dos estrategias que permiten mejorar la calidad de la colonoscopia. Tanto una dieta liberalizada como un refuerzo educativo son intervenciones fácilmente implementables y útiles, que permiten derribar algunas de las barreras existentes en el proceso de preparación de una colonoscopia. De hecho, estas estrategias no son excluyentes, siendo susceptibles de ser combinadas para logra alcanzar una limpieza intestinal de calidad.

8. CONCLUSIONES

De la elaboración de los dos estudios que componen la presente tesis doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Una DBF normocalórica el día previo al procedimiento logra una mayor tasa de colonoscopias con preparación intestinal adecuada que una DLC, dentro del programa de cribado de CCR.
- Los pacientes que siguieron una DBF refirieron menos sensación de hambre y de ingesta excesiva de líquidos, así como experimentaron una menor frecuencia de náuseas/vómitos. Además, una mayor proporción de pacientes que siguieron una DBF pudieron completar una ingesta del laxante superior al 75 %, al compararlo con el grupo que recibió una DLC.
- Una intervención educativa telefónica realizada por una enfermera 48 horas previas a la colonoscopia no ha mostrado un incremento significativo del éxito de la preparación intestinal, en pacientes que previamente habían fracasado a la misma. Sin embargo, en los pacientes que logran ser contactados telefónicamente, y por tanto educados adecuadamente, el éxito de la preparación intestinal mejora significativamente respecto a recibir instrucciones estándar.
- Los pacientes que recibieron una intervención educativa telefónica exhibieron una tasa significadamente superior de adenomas múltiples (≥ 3) y lesiones serradas.

- Tanto la liberalización de la dieta como las intervenciones educativas han mostrado ser herramientas útiles para incrementar los estándares de calidad previo a la realización de una colonoscopia.

9. PERSPECTIVAS DE FUTURO

El futuro de la calidad en la limpieza intestinal tiene diversos dominios sobre lo que seguir construyendo conocimiento, pero sin duda pasa por situar a nuestros pacientes en el centro de la atención sanitaria. Es por ello que la atención focalizada en el paciente, y su participación en el sistema de salud, continuará emergiendo como un área de investigación y práctica en salud.

Nuestro primer ensayo sobre dieta fue llevado a cabo sobre paciente incluidos dentro del programa de cribado de CCR, pero en la actualidad existen varios estudios poblacionales en los que una DBF ha mostrado ser superior a una DLC, tanto en términos de tolerabilidad como en el deseo de repetir el mismo esquema de preparación. Más importante aún es que una DBF logra esta mejora sin por ello sacrificar la limpieza colónica. Una futura línea de investigación sería desarrollar dietas específicas para aquellos individuos con un peristaltismo particularmente deteriorado. Esto incluiría subgrupos de pacientes con estreñimiento severo, institucionalizados, intervenidos quirúrgicamente a nivel abdomino-pélvico, sometidos a cirugía respectiva de colon, y en general, cualquier subgrupo de pacientes en los que el vaciamiento fisiológico del colon este mermado. Sobre estos subgrupos resultaría interesante investigar e implementar dietas específicas diseñadas acorde a su condición de peristalsis ineficaz. Sería útil indagar si extender la DBF 5-7 días ofrece una mejor limpieza intestinal frente a regímenes más cortos, ya sea de manera aislada o combinándolo con una intensificación del laxante. Los pacientes hospitalizados en particular son una diana interesante para investigar estrategias dietético-educativas presenciales, con la enfermera como agente facilitador. Por otro lado, la comercialización de laxantes cada vez más potentes probablemente allane el camino de la liberalización de la dieta. Sería interesante investigar si una DBF de 1 solo día combinada con estos nuevos

laxantes mejora la tolerabilidad y aceptabilidad de la preparación sin penalizar la limpieza colónica.

En cuanto a la optimización de las instrucciones, nuestro ensayo se centró en evaluar una llamada telefónica como herramienta potencialmente beneficiosa para incrementar la calidad de la colonoscopia. Mejorar la información que reciben los pacientes previo a una colonoscopia, y cómo reciben esta información, son campos de investigación para optimizar la limpieza intestinal. De hecho, la actual pandemia COVID-19 empuja al desarrollo de soluciones que faciliten la atención sanitaria en remoto. Educar fuera de hospitales, acercando los servicios sanitarios a la sociedad, puede tener un impacto positivo a diferentes niveles. Por citar algunas ventajas, la educación a distancia evita desplazamientos que expongan a pacientes vulnerables a entornos de riesgo, descongestiona hospitales, y permite dar una atención sanitaria continuada sin depender de las estructuras físicas. Sería interesante averiguar cuál de todas las estrategias educativas disponibles (visitas presenciales, teléfono, SMS, nuevas tecnologías, etc.) tienen un mayor beneficio en términos de calidad y de eficiencia. Una línea de investigación sería enfrentar las diferentes estrategias educativas para averiguar la superioridad de una frente a la otra. Sería interesante a su vez evaluar la potencial sinergia de combinar diferentes estrategias educativas, por ejemplo, SMS y teléfono.

Por otro lado, es necesario explorar qué estrategia es la más adecuada acorde a cada subgrupo de población. La sociedad, y en consecuencia nuestros pacientes, tienen diferente afinidad y competencias en relación con las nuevas tecnologías. La transformación digital de la Salud traerá consigo nuevas herramientas y canales de comunicación con el paciente que debemos saber aprovechar. El contenido multimedia facilita una interacción proactiva, ágil y diversa, y probablemente permita empoderar a los pacientes en su propia salud, adquiriendo un rol más protagonista, y no como meros espectadores del proceso. Identificar este perfil de paciente, afín a las nuevas tecnologías, nos permitirá tener un diálogo educativo interactivo a la par que eficiente. La combinación del auge de las nuevas tecnologías junto con el empoderamiento de nuestros pacientes puede convertirse en la innovación más disruptiva en la atención médica de la próxima década. Este

binomio, nos permitirá transicionar de una cultura de "hacer para los pacientes" a una modelo de atención médica basada en "hacer con los pacientes".

Si bien las perspectivas de estas nuevas herramientas resultan prometedoras, debemos recordar que hoy en día existe una población de gente mayor donde la penetrabilidad de estas novedosas tecnologías es aún muy baja. (85) Esto supone una importante barrera de acceso, y como agentes promotores de salud tenemos la responsabilidad de brindar soluciones educativas a todos los estratos de la población, especialmente a las personas más vulnerables. No podemos ignorar el hecho de que los pacientes de edad avanzada tienen más factores de riesgo para una limpieza intestinal inadecuada, además de tener a su vez más probabilidades de tener lesiones precancerosas o cancerosas. Es por ello que no solo se precisan más estudio sobre las nuevas herramientas tecnológicas, sino también realizar ECA dirigidos tanto población general como en subgrupos de pacientes. Cuanto más ayudemos a nuestros pacientes a facilitar la comprensión de las instrucciones, mejores resultados obtendremos en términos de adherencia al protocolo. Habida cuenta de que los recursos son limitados, debemos encontrar la estrategia educativa más eficiente. Resulta necesario no solo identificar los factores predictores de preparación intestinal inadecuada, sino desarrollar escalas que nos permitan estratificar el riesgo de fracaso con la suficiente capacidad discriminatoria. Necesitamos más estudios para establecer cómo los factores individuales pueden afectar la calidad de la limpieza intestinal. De esta manera, seremos capaces de adaptar la intervención más efectiva acorde al riesgo individualizado de fracasar en la limpieza intestinal.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, Van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):343–50.
2. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624–33.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):1977–81.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020.
6. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights. Department of Economic and Social Affairs. 2019.
7. Valori R, Rey JF, Atkin WS, Bretthauer M, Senore C, Hoff G, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*. 2012;44(SUPPL3):151–63.
8. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29;342(26):1960–8.
9. Valori R, Rey JF, Atkin WS, Bretthauer M, Senore C, Hoff G, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and

- diagnosis. First Edition Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*. 2012;44(SUPPL3):31–48.
10. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segna N et al. Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening (second report). 2017.
 11. Hassan C, Kaminski MF, Repici A. How to Ensure Patient Adherence to Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Your Practice. *Gastroenterology*. 2018;155(2):252–7.
 12. Jones RM, Devers KJ, Kuzel AJ, Woolf SH. Patient-Reported Barriers to Colorectal Cancer Screening. A Mixed-Methods Analysis. *Am J Prev Med*. 2010;38(5):508–16.
 13. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. Vol. 5, *United European Gastroenterology Journal*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 309–34.
 14. Rutter MD, Senore C, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Kaminski MF, et al. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: developing performance measures. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4(1):30–41.
 15. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):378–84.
 16. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1696–700.
 17. Harewood GC, Sharma VK, De Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):76–9.
 18. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: Recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal

- Cancer. *Gastrointest Endosc.* 2014 Oct 1;80(4):543–62.
19. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2012;143(3):844–57.
 20. Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):686–92.
 21. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc.* 2004 Apr 1;59(4):482–6.
 22. Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, Dufrayne F, Bergman G. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: Efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho-Soda. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(3):346–52.
 23. Parmar R, Martel M, Rostom A, Barkun AN. Validated scales for colon cleansing: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):197–204.
 24. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Vol. 45, *Endoscopy.* 2013. p. 142–50.
 25. Calderwood AH, Schroy PC, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(2):269–76.
 26. Clark BT, Protiva P, Nagar A, Imaeda A, Ciarleglio MM, Deng Y, et al. Quantification of Adequate Bowel Preparation for Screening or Surveillance Colonoscopy in Men. *Gastroenterology.* 2016;150(2):396–405.
 27. Cappell MS, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: Technique, indications, and contraindications. *Med Clin North Am.* 2002;86(6):1217–52.
 28. Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: Systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. Vol. 109, *American Journal of Gastroenterology.* Nature Publishing Group; 2014. p. 1714–23.

29. Sulz MC, Kröger A, Prakash M, Manser CN, Heinrich H, Misselwitz B. Meta-analysis of the effect of bowel preparation on adenoma detection: Early adenomas affected stronger than advanced adenomas. *PLoS One*. 2016;11(6):1–17.
30. Hsu CM, Lin WP, Su MY, Chiu CT, Ho YP, Chen PC. Factors that influence cecal intubation rate during colonoscopy in deeply sedated patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(1):76–80.
31. Aslinia F, Uradomo L, Steele A, Greenwald BD, Raufman JP. Quality assessment of colonoscopic cecal intubation: An analysis of 6 years of continuous practice at a University hospital. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):721–31.
32. MacPhail ME, Hardacker KA, Tiwari A, Vemulapalli KC, Rex DK. Intraprocedural cleansing work during colonoscopy and achievable rates of adequate preparation in an open-access endoscopy unit. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):525–30.
33. Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim YH, Kim HJ, Yang SK, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: A multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1333–41.
34. Iqbal CW, Cullinane DC, Schiller HJ, Sawyer MD, Zietlow SP, Farley DR. Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. *Arch Surg*. 2008;143(7):701–6.
35. Johnson MR, Grubber J, Grambow SC, Maciejewski ML, Dunn-Thomas T, Provenzale D, et al. Physician Non-adherence to Colonoscopy Interval Guidelines in the Veterans Affairs Healthcare System. *Gastroenterology*. 2015;149(4):938–51.
36. Anderson JC, Baron JA, Ahnen DJ, Barry EL, Bostick RM, Burke CA, et al. Factors Associated With Shorter Colonoscopy Surveillance Intervals for Patients With Low-Risk Colorectal Adenomas and Effects on Outcome. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1933-1943.e5.
37. Yadlapati R, Johnston ER, Gregory DL, Ciolino JD, Cooper A, Keswani RN. Predictors of Inadequate Inpatient Colonoscopy Preparation and Its Association with Hospital Length of Stay and Costs. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3482–90.

38. Gandhi K, Tofani C, Sokach C, Patel D, Kastenber D, Daskalakis C. Patient Characteristics Associated With Quality of Colonoscopy Preparation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 1;16(3):357-369.e10.
39. Mahmood S, Farooqui SM, Madhoun MF. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 819–26.
40. Kaminski MF, Thomas-gibson S, Bugajski M. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy : a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative We previously described the multistep process for producing. *Endoscopy*. 2015;(47):1175–89.
41. Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, Khashab MA, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015 Apr 1;81(4):781–94.
42. Ben-Horin S, Bar-Meir S, Avidan B. The outcome of a second preparation for colonoscopy after preparation failure in the first procedure. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar;69(3 SUPPL.):626–30.
43. Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One*. 2014;9(6).
44. Jin Z, Lu Y, Zhou Y, Gong B. Systematic review and meta-analysis: Sodium picosulfate/magnesium citrate vs. polyethylene glycol for colonoscopy preparation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):523–32.
45. Martel M, Barkun AN, Menard C, Restellini S, Kherad O, Vanasse A. Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):79–88.
46. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-Liter Split-Dose Polyethylene Glycol Is Superior to Other Bowel Preparations, Based on Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(11):1225–31.
47. Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, et al.

- Bowel preparation for colonoscopy: European society of gastrointestinal endoscopy (esge) guideline-update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(8):775–94.
48. Manes G, Repici A, Hassan C. Randomized controlled trial comparing efficacy and acceptability of split- and standard-dose sodium picosulfate plus magnesium citrate for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Endoscopy*. 2014;46(8):662–9.
 49. Schulz C, Müller J, Sauter J, Miehlke S, Schmöcker C, Hartmann D, et al. Superiority of a split-dose regimen of sodium picosulfate/magnesium citrate (SPMC) in comparison to a prior-day schedule (AM/PM) for colonoscopy preparation. a randomized single-blinded study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(3):295–302.
 50. Kiesslich R, Schubert S, Mross M, Klugmann T, Klemt-Kropp M, Behnken I, et al. Efficacy and safety of PICOPREP tailored dosing compared with PICOPREP day-before dosing for colon cleansing: a multi-centric randomised study. *Endosc Int Open*. 2017;05(04):E282–90.
 51. Mohamed R, Hilsden RJ, Dube C, Rostom A. Split-Dose Polyethylene Glycol Is Superior to Single Dose for Colonoscopy Preparation: Results of a Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:3181459.
 52. Jung YS, Lee CK, Eun CS, Park D II, Han DS, Kim HJ. Low-Volume Polyethylene Glycol with Ascorbic Acid for Colonoscopy Preparation in Elderly Patients: A Randomized Multicenter Study. *Digestion*. 2016;94(2):82–91.
 53. Horton N, Garber A, Hasson H, Lopez R, Burke CA. Impact of Single- vs. Split-Dose Low-Volume Bowel Preparations on Bowel Movement Kinetics, Patient Inconvenience, and Polyp Detection: A Prospective Trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(9):1330–7.
 54. Radaelli F, Paggi S, Hassan C, Senore C, Fasoli R, Anderloni A, et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: A randomised controlled trial in an organised screening programme. *Gut*. 2017;66(2):270–7.
 55. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Chiu KW, Lu CC, Chiu YC. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy. *Dis Colon Rectum*.

- 2011;54(1):107–12.
56. Stolpman DR, Solem CA, Eastlick D, Adlis S, Shaw MJ. A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: Impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):851–5.
 57. Sipe BW, Fischer M, Baluyut AR, Bishop RH, Born LJ, Daugherty DF, et al. A low-residue diet improved patient satisfaction with split-dose oral sulfate solution without impairing colonic preparation. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):932–6.
 58. Rapiet R, Houston C. A prospective study to assess the efficacy and patient tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Gastroenterol Nurs*. 2006;29(4):305–8.
 59. Park D II, Park SH, Lee SK, Baek YH, Han DS, Eun CS, et al. Efficacy of prepackaged, low residual test meals with 4L polyethylene glycol versus a clear liquid diet with 4L polyethylene glycol bowel preparation: A randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(6):988–91.
 60. Soweid AM, Kobeissy AA, Jamali FR, El-Tarchichi M, Skoury A, Abdul-Baki H, et al. A randomized single-blind trial of standard diet versus fiber-free diet with polyethylene glycol electrolyte solution for colonoscopy preparation. *Endoscopy*. 2010;42(8):633–8.
 61. Melicharkova A, Flemming J, Vanner S, Hookey L. A low-residue breakfast improves patient tolerance without impacting quality of low-volume colon cleansing prior to colonoscopy: A randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(10):1551–5.
 62. Butt J, Bunn C, Paul E, Gibson P, Brown G. The White Diet is preferred, better tolerated, and non-inferior to a clear-fluid diet for bowel preparation: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(2):355–63.
 63. Walter J, Francis G, Matro R, Kedika R, Grosso R, Keith S, et al. The impact of diet liberalization on bowel preparation for colonoscopy. *Endosc Int Open*. 2017;05(04):E253–60.
 64. Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML. Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):499-507.e1.

65. McLachlan SA, Clements A, Austoker J. Patients' experiences and reported barriers to colonoscopy in the screening context-A systematic review of the literature. *Patient Educ Couns*. 2012;86(2):137–46.
66. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, et al. Quality in screening colonoscopy: Position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2012;44(10):957–68.
67. Lebwohl B, Wang TC, Neugut AI. Socioeconomic and other predictors of colonoscopy preparation quality. *Dig Dis Sci*. 2010;55(7):2014–20.
68. Jones RM, Woolf SH, Cunningham TD, Johnson RE, Krist AH, Rothemich SF, et al. The Relative Importance of Patient-Reported Barriers to Colorectal Cancer Screening. *Am J Prev Med*. 2010;38(5):499–507.
69. West NJ, Boustière C, Fischbach W, Parente F, Leicester RJ. Colorectal cancer screening in Europe: Differences in approach; similar barriers to overcome. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(7):731–40.
70. Ness RM, Manam R, Hoen H, Chalasani N. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1797–802.
71. Seo EH, Kim TO, Park MJ, Joo HR, Heo NY, Park J, et al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: An observational prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(3):583–90.
72. Chan WK, Saravanan A, Manikam J, Goh KL, Mahadeva S. Appointment waiting times and education level influence the quality of bowel preparation in adult patients undergoing colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2011;11.
73. Hassan C, Fuccio L, Bruno M, Pagano N, Spada C, Carrara S, et al. A Predictive Model Identifies Patients Most Likely to Have Inadequate Bowel Preparation for Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(5):501–6.
74. Menees SB, Kim HM, Wren P, Zikmund-Fisher BJ, Elta GH, Foster S, et al. Patient compliance and suboptimal bowel preparation with split-dose bowel regimen in average-risk screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(5):811-820.e3.
75. Guo X, Yang Z, Zhao L, Leung F, Luo H, Kang X, et al. Enhanced instructions improve the quality of bowel preparation for colonoscopy: a

- meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 85, *Gastrointestinal Endoscopy*. Mosby Inc.; 2017. p. 90-97.e6.
76. Tae JW, Lee JC, Hong SJ, Han JP, Lee YH, Chung JH, et al. Impact of patient education with cartoon visual aids on the quality of bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012 Oct;76(4):804–11.
 77. Spiegel BMR, Talley J, Shekelle P, Agarwal N, Snyder B, Bolus R, et al. Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):875–83.
 78. Ergen WF, Pasricha T, Hubbard FJ, Higginbotham T, Givens T, Slaughter JC, et al. Providing Hospitalized Patients With an Educational Booklet Increases the Quality of Colonoscopy Bowel Preparation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):858–64.
 79. Park JS, Kim MS, Kim HK, Kim S II, Shin CH, Lee HJ, et al. A randomized controlled trial of an educational video to improve quality of bowel preparation for colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):1–8.
 80. Walter B, Klare P, Strehle K, Aschenbeck J, Ludwig L, Dikopoulos N, et al. Improving the quality and acceptance of colonoscopy preparation by reinforced patient education with short message service: results from a randomized, multicenter study (PERICLES-II). *Gastrointest Endosc*. 2019 Mar 1;89(3):506-513.e4.
 81. Liu X, Luo H, Zhang L, Leung FW, Liu Z, Wang X, et al. Telephone-based re-education on the day before colonoscopy improves the quality of bowel preparation and the polyp detection rate: A prospective, colonoscopist-blinded, randomised, controlled study. *Gut*. 2014 Jan;63(1):125–30.
 82. Lee YJ, Kim ES, Choi JH, Lee KI, Park KS, Cho KB, et al. Impact of reinforced education by telephone and short message service on the quality of bowel preparation: A randomized controlled study. *Endoscopy*. 2015 Nov 1;47(11):1018–27.
 83. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno De Vega V, Marín I, Barberá M, Boix J. Improving the quality of colonoscopy bowel preparation using a smart phone application: A randomized trial. *Dig Endosc*. 2015 Jul 1;27(5):590–5.
 84. Back SY, Kim HG, Ahn EM, Park S, Jeon SR, Im HH, et al. Impact of patient

- audiovisual re-education via a smartphone on the quality of bowel preparation before colonoscopy: a single-blinded randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2018 Mar 1;87(3):789-799.e4.
85. Kang X, Zhao L, Leung F, Luo H, Wang L, Wu J, et al. Delivery of Instructions via Mobile Social Media App Increases Quality of Bowel Preparation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar 1;14(3):429-435.e3.
86. Wang S-L, Wang Q, Yao J, Zhao S-B, Wang L-S, Li Z-S, et al. Effect of WeChat and short message service on bowel preparation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;31(2):170–7.
87. Desai M, Nutalapati V, Bansal A, Buckles D, Bonino J, Olyae M, et al. Use of smartphone applications to improve quality of bowel preparation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2019 Feb;07(02):E216–24.
88. Guo X, Li X, Wang Z, Zhai J, Liu Q, Ding K, et al. Reinforced education improves the quality of bowel preparation for colonoscopy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2020;15(4):1–15.
89. Fatima H, Johnson CS, Rex DK. Patients' description of rectal effluent and quality of bowel preparation at colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7).
90. Gimeno-García AZ, Hernandez G, Aldea A, Nicolás-Pérez D, Jiménez A, Carrillo M, et al. Comparison of Two Intensive Bowel Cleansing Regimens in Patients with Previous Poor Bowel Preparation: A Randomized Controlled Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):951–8.
91. Rigaux J, Juriens I, Devière J. A novel system for the improvement of colonic cleansing during colonoscopy. *Endoscopy.* 2012;44(7):703–6.
92. Gimeno-García AZ, Baute JL, Hernandez G, Morales D, Gonzalez-Pérez CD, Nicolás-Pérez D, et al. Risk factors for inadequate bowel preparation: A validated predictive score. In: *Endoscopy.* Georg Thieme Verlag; 2017. p. 536–43.
93. Dik VK, Moons LMG, Hüyük M, Van Der Schaar P, De Vos Tot Nederveen Cappel WH, Ter Borg PCJ, et al. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: Development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc.*

- 2015 Mar 1;81(3):665–72.
94. Avalos DJ, Sussman DA, Lara LF, Sarkis FS, Castro FJ. Effect of Diet Liberalization on Bowel Preparation. *South Med J*. 2017;110(6):399–407.
 95. Scott SR, Raymond PL, Thompson WO, Galt DJB. Efficacy and Tolerance of Sodium Phosphates Oral Solution After Diet Liberalization. *Gastroenterol Nurs*. 2005;28(2):133–9.
 96. Cunningham E. Are Low-Residue Diets Still Applicable? *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(6):960.
 97. Vanhauwaert E, Matthys C, Verdonck L, De Preter V. Low-Residue and Low-Fiber Diets in Gastrointestinal Disease Management. *Adv Nutr*. 2015;6(6):820–7.
 98. Dec N. A Biometric Study of Human Basal Metabolism Author (s): J . Arthur Harris and Francis G . Benedict Source : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America , . 2014;4(12):370–3.
 99. Harewood GC, Wiersema MJ, Melton LJ. A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance of screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):3186–94.
 100. Petryszyn PW, Kempieński R, Michalowicz J, Poniewierka E. Non-medical costs of colonoscopy. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(5):270–4.
 101. Dong MH, Kalmaz D, Savides TJ. Missed work related to mid-week screening colonoscopy. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2114–9.
 102. Delegge M, Kaplan R. Efficacy of bowel preparation with the use of a prepackaged, low fibre diet with a low sodium, magnesium citrate cathartic vs. a clear liquid diet with a standard sodium phosphate cathartic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1491–5.
 103. Hookey LC, Depew WT, Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(6):895–902.
 104. Wu Q, Wei M, Ding Y, Gu C, Liu S, Wang Z. Low-residual diet versus clear liquid diet for bowel preparation before colonoscopy: meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* Epub 4-5-2020.
 105. Osuntokun B, Kocoshis SA. Anatomy and Physiology of the Small and Large

- Intestine. Third Edit. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier Inc.; 2006. 459–474 p.
106. Hilsden RJ, Bridges R, Dube C, McGregor SE, Naugler C, Rose SM, et al. Defining Benchmarks for Adenoma Detection Rate and Adenomas per Colonoscopy in Patients Undergoing Colonoscopy Due to a Positive Fecal Immunochemical Test. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1743–9.
 107. Seoane Urgorri A, Font Lagarriga X, Pérez Berbegal R, Pérez Carregal C, Parrilla Carrasco M, Romero Xandre J, et al. Educational telephone intervention by endoscopy nurse. Impact on the adherence of outpatient colonoscopy. In: *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag KG; 2019. p. OP363.
 108. Gálvez M, Zarate A, Espino H, Higuera-de la Tijera F, Awad R, Camacho S. A short telephone-call reminder improves bowel preparation, quality indicators and patient satisfaction with first colonoscopy. *Endosc Int Open*. 2017 Dec;05(12):E1172–8.
 109. Hernández G, Gimeno-García AZ, Quintero E. Estrategias para optimizar la calidad de la limpieza colónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;42(5):326–38.
 110. Mangas-Sanjuan C, Santana E, Cubiella J, Rodríguez-Camacho E, Seoane A, Alvarez-Gonzalez MA, et al. Variation in Colonoscopy Performance Measures According to Procedure Indication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;18:1216–1223.
 111. Berenguer A, Goncalves J, Hosio S, Ferreira D, Anagnostopoulos T, Kostakos V. Are Smartphones Ubiquitous?: An in-depth survey of smartphone adoption by seniors. *IEEE Consum Electron Mag*. 2017 Jan 1;6(1):104–10.
 112. Murphy CJ, Jewel Samadder N, Cox K, Iqbal R, So B, Croxford D, et al. Outcomes of Next-Day Versus Non-next-Day Colonoscopy After an Initial Inadequate Bowel Preparation. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):46–52.
 113. Chokshi R V., Hovis CE, Colditz GA, Early DS, Wang JS. Physician recommendations and patient adherence after inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2151–5.
 114. Sohn N, Weinstein M. Management of the Poorly Prepared Colonoscopy Patient: Colonoscopic Colon Enemas as a Preparation for Colonoscopy. *Dis*

- Colon Rectum. 2008 May 1;51:462–6.
115. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Ichise Y, et al. Colonoscopic enema as rescue for inadequate bowel preparation before colonoscopy: A prospective, observational study. *Color Dis.* 2012 Oct;14(10).
 116. Alvarez-Gonzalez MA, Pantaleon MA, Flores-Le Roux JA, Zaffalon D, Amorós J, Bessa X, et al. Randomized Clinical Trial: A Normocaloric Low-Fiber Diet the Day Before Colonoscopy Is the Most Effective Approach to Bowel Preparation in Colorectal Cancer Screening Colonoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(4):491–7.
 117. Mussetto A, Frazzoni L, Paggi S, Dari S, Laterza L, Radaelli F, et al. Split dosing with a low-volume preparation is not inferior to split dosing with a high-volume preparation for bowel cleansing in patients with a history of colorectal resection: A randomized trial. *Endoscopy.* 2015;47(10):917–24.
 118. Chokshi R V., Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1197–203.
 119. DOGC. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya ORDRE; contraprestació de l'atenció hospitalària i especí. 2018.
 120. Kim HS, Hwang Y, Lee JH, Oh HY, Kim YJ, Kwon HY, et al. Future prospects of health management systems using cellular phones. *Telemed e-Health.* 2014;20(6):544–51.
 121. Calderwood AH, Mahoney EM, Jacobson BC. A Plan-Do-Study-Act Approach to Improving Bowel Preparation Quality. *Am J Med Qual.* 2017 Mar 1;32(2):194–200.
 122. Rosenstock IM, Ph D. Historical Origins of the Health Belief Model. *Health Educ Monogr.* 1960;2(4):328–35.
 123. Janz NK and Becker MH . The Health Belief Model. A decade later. 1984; 11 (1): 1-47. *Health Educ Q.* 1984;11(1):1–47.
 124. Serper M, Gawron AJ, Smith SG, Pandit AA, Dahlke AR, Bojarski EA, et al. Patient factors that affect quality of colonoscopy preparation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):451–7.
 125. Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gaulden CM, Jorgenson S, Sadigh G,

- Sikorskii A, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(12).
126. Griffin SJ, Kinmonth AL, Veltman MWM, Gillard S, Grant J, Stewart M. Effect on health-related outcomes of interventions to alter the interaction between patients and practitioners: A systematic review of trials. *Ann Fam Med.* 2004;2(6):595–608.
127. Wolf JA. *Consumer Perspectives on Patient Experience 2018 - The Beryl Institute.* 2018.
128. Denters MJ, Schreuder M, Depla ACTM, Mallant-Hent RC, Van Kouwen MCA, Deutekom M, et al. Patients' perception of colonoscopy: Patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome experience the largest burden. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(8):964–72.
129. Pylvänäinen K, Kairaluoma M, Mecklin JP. Compliance and satisfaction with long-term surveillance in Finnish HNPCC families. *Fam Cancer.* 2006;5(2):175–8.

11. ANEXOS

Uno de los ensayos incluidos en la presente tesis ha sido galardonado con dos becas de apoyo a la investigación por sendas sociedades científicas:

- **AJUT PER A LA INICIACIÓ A LA RECERCA DE LA SOCIETAT CATALANA DE DIGESTOLOGIA (SCD)**, en 2017. Repetición de una preparación intestinal en pacientes con colonoscopias con preparación inadecuada. Estudio REPEAT-PREP.
- **BECA DE INVESTIGACIÓN EN ENDOSCOPIA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA (AEG)**, en 2017. Repetición de una preparación intestinal en pacientes con colonoscopias con preparación inadecuada. Estudio REPEAT-PREP.

